

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković u Zagrebu
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij
Molekularne bioznanosti

Senka Repovečki

**POVEZANOST AKTIVNOSTI TROMBOCITNE
MONOAMINOOKSIDAZE
TIPA B S KLINIČKIM SIMPTOMIMA U
POSTTRAUMATSKOM STRESNOM POREMEĆAJU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković u Zagrebu
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij
Molekularne bioznanosti

Senka Repovečki

**POVEZANOST AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE
TIPA B S KLINIČKIM SIMPTOMIMA U POSTTRAUMATSKOM STRESNOM POREMEĆAJU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Doktorska disertacija predložena
Sveučilišnom Vijeću za poslijediplomske interdisciplinarne doktorske studije
radi stjecanja akademskog stupnja
doktora molekularnih bioznanosti - modul biomedicina

Osijek, 2021.

Doktorska disertacija izrađena je u Klinici za psihijatriju Vrapče i Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković, pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Nele Pivac, znanstvene savjetnice u trajnom zvanju i prof. prim. dr. sc. Suzane Uzun, znanstvene savjetnice u trajnom zvanju u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog interdisciplinarnog doktorskog studija Molekularne bioznanosti u Osijeku.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Doktorska disertacija

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij Molekularne bioznanosti

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti

Znanstvena polja: Biologija i Temeljne medicinske znanosti

POVEZANOST AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE TIPA B S KLINIČKIM SIMPTOMIMA U POSTTRAUMATSKOM STRESNOM POREMEĆAJU

Senka Repovečki

Rad je izrađen: na Klinici za psihijatriju Vrapče i Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu

Mentori: prof. dr.sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju i prof. prim. dr. sc. Suzana Uzun, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju

Kratki sažetak doktorskog rada: Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) se ne javlja u svih osoba izloženih traumati. Etiologija PTSP-a uključuje kompleksne biološke, psihološke i socijalne interakcije. Istražena je povezanost tromboцитne monoamino oksidaze (MAO-B) i serotonina (5-HT) s PTSP-om ili kliničkim simptomima u PTSP-u. Studija je uključila 1053 muškaraca: veterana sa ili bez PTSP-a te kontrolnih ispitanika. Potvrđena je hipoteza o promijenjenoj aktivnosti tromboцитne MAO-B u PTSP-u i traumatskim, psihotičnim, pozitivnim i depresivnim simptomima. Nije pronađena povezanost tromboцитnog 5-HT i/ili PTSP-a i njegovih simptoma. Istraživanje nudi tromboцитnu MAO-B kao lako dostupni biomarker težine simptoma u PTSP-u.

Broj stranica: 152

Broj slika: 22

Broj tablica: 20

Broj literaturnih navoda: 306

Jezik izvornika: Hrvatski

Ključne riječi: PTSP; tromboцитna monoamino oksidaza; tromboцитni serotonin; pušenje; traumatski simptomi; psihotični simptomi, pozitivni simptomi, depresivni simptomi

Datum obrane: 20. srpnja 2021.

Stručno povjerenstvo za obranu:

1. Prof.dr. sc. Neven Žarković, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju (predsjednik Povjerenstva)
2. izv. prof. dr. sc. Marina Šagud, MD, PhD (član Povjerenstva)
3. znanstveni suradnik dr. sc. Gordana Nedić Erjavec u zvanju višeg znanstvenog suradnika (član Povjerenstva)

Rad je pohranjen u: Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

BASIC DOCUMENTATION CARD

PhD Thesis

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

University of Dubrovnik

Ruđer Bošković Institute

University Postgraduate Interdisciplinary Doctoral Study of Molecular Biosciences

Scientific Area: Interdisciplinary Area of Science

Scientific Fields: Biology and Basic Medical Sciences

THE ASSOCIATION BETWEEN PLATELET MONOAMINE OXIDASE TYPE B (MAO-B) ACTIVITY AND CLINICAL SYMPTOMS IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

Senka Repovečki

Thesis performed at: University Psychiatric Hospital Vrapče, Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb and Laboratory for Molecular Neuropsychiatry, Division of Molecular Medicine, Ruđer Bošković Institute, Zagreb

Supervisors: Professor Nela Pivac, PhD, senior scientist, permanent position and Professor Suzana Uzun, senior scientist in permanent position

Short abstract: Posttraumatic stress disorder (PTSD) does not develop in all individuals exposed to trauma. Etiology of PTSD involves complex biological, psychological and social interactions. The association of platelet monoamine oxidase (MAO-B) and platelet serotonin (5-HT) with PTSD and clinical symptoms in PTSD was evaluated. Study included 1053 males: veterans with or without PTSD and control subjects. The hypothesis on the altered platelet MAO-B activity in PTSD and in traumatic, psychotic, positive and depressive symptoms was confirmed. The association between platelet 5-HT and PTSD or PTSD symptoms was not found. Study offers platelet MAO-B as an easy obtainable biomarker of the severity of PTSD symptoms.

Number of pages: 152

Number of figures: 22

Number of tables: 20

Number of references: 306

Original in: Croatian

Key words: PTSD; platelet monoamine oxidase; platelet serotonin; smoking; traumatic symptoms; psychotic symptoms; positive symptoms; depressive symptoms

Date of the thesis defense: 20th July 2021

Reviewers:

1. Professor Neven Žarković, PhD, senior scientist, permanent position (President of the review committee)
2. Associate Professor Marina Šagud, MD, PhD (reviewer)
3. Research associate Gordana Nedić Erjavec, PhD (reviewer)

Thesis deposited in: National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

ZAHVALA

Zahvaljujem mojim mentorima prof. dr. sc. Neli Pivac i prof. prim. dr. sc. Suzani Uzun na kolegijalnosti, svesrdnom strpljenju i posvećenu vremenu i pomoći oko izrade ove radnje.

Hvala svim kolegicama i kolegama koji su nalazili vremena za savjete, sugestije i kritike tijekom dosadašnjeg školovanja.

Veliko hvala pokojnoj prof.dr.sc. Veri Folnegović Šmalc i pokojnom prof.dr.sc. Vladi Jukiću na nesebičnom dijeljenju znanja i vjere u mene. Zaista je divno bilo biti njihov suvremenik.

Hvala svim članovima tima Laboratorija za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković.

Posebno zahvaljujem obitelji i bliskim prijateljima za trenutke mojih odlutalih misli te stalnoj i bezuvjetnoj prisutnosti.

Majci Ani i ocu Rudolfu posvećujem ovaj rad.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ	2
1.2. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI I SIMPTOMI U PTSP-U	3
1.3. PREVALENCIJA PTSP-A	5
1.4. LIJEČENJE PTSP-A	6
1.4.1. Psihoterapija PTSP-A	6
1.4.2. Farmakoterapija PTSP-A	8
1.5. PLAN ZDRAVSTVENE NJEGE KOD PTSP-A	11
1.6. NEUROBIOLOŠKA PODLOGA PTSP-A	16
1.7. GENETIČKA PODLOGA PTSP-A	17
1.8. PSIHOLOŠKI MEHANIZMI	17
1.9. RIZIČNI ČIMBENICI ZA PTSP	18
1.10. NEUROBIOLOŠKI SUSTAVI U PODLOZI PTSP-A	19
1.10.1. Neuroendokrini podloga PTSP-A	19
1.10.2. Neurotransmitorski poremećaji u PTSP-U	21
1.10.2.1. Serotonin u PTSP-U	22
1.10.2.2. Dopamin u PTSP-U	23
1.10.2.3. Noradrenalin u PTSP-U	24
1.10.2.4. GABA i glutamat u PTSP-U	25
1.10.3. Neuropeptidi u PTSP-U	25
1.10.3.1. Neuropeptid Y i PTSP	25
1.10.3.2. Beta endorfini i PTSP	26
1.10.3.3. BDNF i PTSP	26
1.10.4. Neuroanatomske promjene u PTSP-U	27
1.11. BIOMARKERI PTSP-A	28
1.11.1. Trombocitni pokazatelji u PTSP-U	31
1.11.1.1. Trombocitna MAO-B i PTSP	32
1.11.1.2. Trombocitni serotonin i PTSP	34
2. HIPOTEZA I CILJEVI	39
2.1. HIPOTEZA RADA	40
2.2. CILJEVI RADA	40

3. ISPITANICI I METODE	41
3.1. ISPITANICI	42
3.2. MJERNI INSTRUMENTI.....	43
3.2.1. Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj ili CAPS.....	43
3.2.2. Skala pozitivnih i negativnih sindroma ili PANSS.....	44
3.3. UZORKOVANJE.....	46
3.3.1. Obrada uzoraka krvi	46
3.3.2. Određivanje aktivnosti MAO-B u trombocitima.....	47
3.3.3. Određivanje koncentracije serotonina (5-HT) u trombocitima.....	48
3.3.4. Određivanje koncentracije proteina u trombocitima	48
3.4. STATISTIČKA ANALIZA.....	50
4. REZULTATI	51
4.1. DEMOGRAFSKI PODACI	52
4.2. AKTIVNOST TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE.....	53
4.2.1. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika s PTSP-om, ispitanika bez PTSP-a i kontrolnih zdravih ispitanika	53
4.2.2. Aktivnost trombocitne MAO-B i težina simptoma PTSP-a prema ljestvici CAPS	55
4.2.3. Aktivnost trombocitne MAO-B i prisutnost simptoma prema ljestvicama PANSS	56
4.3. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA.....	62
4.3.1. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika s PTSP-om, ispitanika bez PTSP-a i kontrolnih zdravih ispitanika	62
4.3.2. Koncentracija trombocitnog serotonina i težina simptoma PTSP-a prema ljestvici CAPS ...	64
4.3.3. Koncentracija trombocitnog serotonina i prisutnost simptoma prema ljestvicama PANSS.	65
5. RASPRAVA	73
5.1. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA I PTSP	76
5.2. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA I SIMPTOMI PTSP-a.....	81
5.3. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA I SIMPTOMI ODREĐNI LJESTVICOM PANSS.....	82
5.4. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA (5-HT-a) I PTSP	88
5.5. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG 5-HT-a I SIMPTOMI PTSP-a.....	90
5.6. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG 5-HT-a I SIMPTOMI ODREĐENI LJESTVICOM PANSS.....	90
5.7. NEDOSTATAK STUDIJE	95
5.8. PREDNOSTI STUDIJE	95
6. ZAKLJUČCI	96

7. POPIS CITIRANE LITERATURE	99
8. SAŽETAK	120
9. SUMMARY	123
10. PRILOZI	126
10.1. POPIS OZNAKA I KRATICA	127
10.2. POPIS SLIKA	128
10.3. POPIS TABLICA.....	129
10.4. OCJENSKA LJESTVICA – POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS).....	130
11. ŽIVOTOPIS	151

1. UVOD

1. UVOD

1.1. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je psihijatrijski poremećaj povezan s traumom i stresom koji nastaje kod određenih ali ne svih osoba koje su bile izložene ili su svjedočile traumatskom događaju ili događajima (APA, 2013). Često je cjeloživotnog tijeka. U današnje vrijeme su ljudi često izloženi potencijalno traumatskim događajima i iskustvima (Atwoli i sur., 2015; Bisson i sur., 2015), a PTSP se razvija samo u vulnerabilnih osoba nakon izloženosti teškoj traumi i njihovog doživljaja te traume (Watson, 2019).

Traumatski događaji koji mogu izazvati razvoj PTSP-a su prirodne katastrofe (poplave, potresi, požari, vulkani, tornada), teške industrijske katastrofe, teške nesreće, ratne traume i borbena iskustva, zatvaranja, mučenja, izbjeglištvo, ozbiljne povrede, kriminalni napadi (fizički i teroristički napadi, ranjavanja, pljačke, talačke situacije, otmice), svjedočenje traumatskom doživljaju, saznanje o traumi koje su preživjele bliske osobe, ozljede ili ranjavanje bliskih osoba, silovanja, seksualno nasilje i napadi, nasilje u obitelji, seksualno ili fizičko zlostavljanje ili ozbiljno zanemarivanje u djetinjstvu, teška neizlječiva bolest bliskog člana obitelji (djeteta), i drugo (APA, 2013; Pai i sur., 2017). Traumatsko iskustvo ne treba biti osobno doživljeno već i svjedočenje stresnim događajima koji su se dogodili članovima obitelji ili bliskim prijateljima, te izlaganje traumatskim događajima koje se desilo ili se opetovano dešava kod profesionalnih službi (spasioca, bolničkog i medicinskog osoblja, policajaca, vatrogasaca), može dovesti do razvoja PTSP-a (Pai i sur., 2017).

Oboljeli od PTSP-a razvijaju disocijativne simptome, paranoju, probleme i teškoće u međuljudskim odnosima unutar obitelji, na radnom mjestu i probleme u svakodnevnim aktivnostima i funkcioniranju (Wimalawansa, 2014). PTSP je poremećaj u kojem su zahvaćeni kognitivni procesi, raspoloženje, osjećaji, procesi učenja, pamćenja i sjećanja, ekstinkcije, pobuđenosti i preosjetljivosti na stres (Heim i Nemeroff, 2009). PTSP se također često javlja u raseljenih osoba i kod izbjeglica (Keane i sur., 2006). Od kognitivnih procesa su zahvaćene neurofiziološke funkcije i očituju se smanjenim mogućnostima učenja, smanjenjem pažnje i pamćenja, lošijim kognitivnim postignućima, reduciranim egzekutivnim funkcijama i usporenim procesiranjem informacija (Hayes i sur., 2012).

1.2. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI I SIMPTOMI U PTSP-u

Dijagnostički postupci za utvrđivanje dijagnoze PTSP-a se temelje na kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje, peta revizija (DSM-5, APA 2013). Dijagnostičke postupke obavlja psihijatar pomoću strukturiranog kliničkog intervjua (SCID) temeljenog na DSM-5 kriterijima ili prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti-10 revizija (MKB-10). Prema DSM-5 kriterijima, za dijagnozu PTSP-a treba biti prisutan prvenstveno kriterij A tj. izloženost traumatskom događaju sa sljedećim karakteristikama; a to su da je osoba ili iskusila ili svjedočila događaju gdje je prijetila opasnost od smrti ili ozbiljnog ozljeđivanja, odnosno postojala je prijetnja osobnom ili tuđem tjelesnom integritetu, te da je osoba iskusila intenzivan strah, bespomoćnost i užas. Od tog kriterija (stresor: izravna izloženost; svjedočenje traumi; saznanje da je bliski rođak ili prijatelj bio izložen traumi ili neizravna izloženost averzivnim detaljima traumatskog događaja u profesionalnih spasilačkih službi i medicinskog osoblja) treba biti jedan kriterij prisutan za dijagnozu PTSP-a.

U kriterij A se veže ili neposredni doživljaj traumatskog/traumatskih događaja, ili osobno svjedočenje takvim događajima kod drugih, ili saznanje kako se traumatski događaj dogodio članu bliže obitelji ili bliskom prijatelju, ili doživljaj ponavljanja ili ekstremnog izlaganja averzivnim detaljima traumatskog događaja. Uz to se za dijagnozu PTSP-a trebaju razviti mjesec dana nakon izlaganja traumi četiri skupine karakterističnih simptoma (intruzivni simptomi, izbjegavanje, negativne promjene misli i kognicije i pojačana pobuđenost i reaktivnost).

Karakteristični simptomi B (intruzivni simptomi) uključuju: ponovno proživljavanje traumatskog iskustva ili intruzivna sjećanja (ponavljajuća nevoljna intruzivna sjećanja na događaj, koja uključuju slike, misli ili opažanja, ponavljanje uznemirujućih snova o traumatskom događaju, noćne more, osjećaj da se traumatski događaj ponavlja, uključujući halucinacije ili "flashback" epizode /disocijativna reakcija prilikom koje se osoba osjeća odnosno ponaša kao da se ponovno odvija traumatski događaj, u kojoj ponovno proživljava slike iz prošlosti vezane za traumatski događaj, uključujući i fizičke simptome poput brzog udaranja srca i znojenja i to u sjećanjima, tj. epizode ponovnog proživljavanja traume nametljivim sjećanjima/ u budnom stanju, i intenzivan psihološki distres pri izloženosti podsjetnicima (vanjskim ili unutarnjim) koji podsjećaju na dio traumatskog događaja i zastrašujuće misli). Od kriterija B (neželjena uznemirujuća sjećanja, noćne more, „flashback“ epizode, emocionalni distres i fizička reaktivnost) se traži prisutnost jednog od tih simptoma za dijagnozu PTSP-a.

U karakteristične simptome C (izbjegavanje traume) ulaze ponašanja povezana sa stalnim i dosljednim izbjegavanjem svih podražaja koji su povezani s traumatskim događajem, te nemogućnost izražavanja

osjećaja, i to na način da osoba nastoji izbjeći misli, osjećaje, osobe ili razgovor povezan s traumatskim događajem, osjećaja o traumatskom događaju, misli i osjećaja blisko povezanih s traumatskim događajem, ili putem izbjegavanja ili truda za izbjegavanjem vanjskih podsjetnika (osoba, mjesta, razgovora, aktivnosti, objekata, situacija) koji izazivaju uznemirujuća sjećanja, misli ili osjećaje o traumatskom događaju ili eksternaliziranih podsjetnika koji su blisko povezani s traumatskim poremećajem. Osoba nastoji izbjeći sve podsjetnike na traumu ali također se često dešava da se traumatizirana osoba ne može prisjetiti nekih važnih dijelova traume, osoba gubi interes za sudjelovanjem u raznim aktivnostima, ima osjećaj odvojenosti ili otuđenosti od drugih osoba, gubi sposobnost izražavanja osjećaja i ima osjećaj besperspektivnosti. Od tih simptoma kriterija C (traumom povezane misli i osjećaji te traumom povezani vanjski podsjetnici) treba biti jedan prisutan za dijagnozu PTSP-a.

U karakterističnim simptomima D (negativne promjene kognicije i raspoloženja) su nabrojani stalne negativne misli o sebi i preuveličana negativna uvjerenja ili o sebi ili o drugima ili o svijetu, stalno krivo predbacivanje sebi ili drugima da su krivi za traumu ili posljedice traume, iskrivljene misli o uzroku i posljedicama traume, okrivljavanja samog sebe ili drugih zbog traumatskog događaja, prisutna stalna negativna emocionalna stanja (npr. strah, užas, krivnja, ljutnja), smanjeni interes ili uključenost u značajne aktivnosti, osjećaj otuđenosti i odvojenosti od drugih te nesposobnost za doživljavanje pozitivnih emocija kao što su sreća, zadovoljstvo i ljubavi. To je novi klaster simptoma, koji se nije posebno iskazivao u prethodnim klasifikacijama (DSM-IV), i dva su simptoma potrebna kako bi se dijagnosticirao PTSP (nemogućnost prisjećanja detalja traume, negativne misli o sebi i svijetu, pojačan osjećaj krivnje za traumu, negativnost, smanjen interes za aktivnosti, izolacija i nemogućnost doživljavanja pozitivnih osjećaja). Karakteristični simptomi iz skupine E (povećana pobuđenost i reaktivnost) uključuju teškoće usnivanja i prosnivanja, nemiran san, iritabilnost ili osjećaj bezrazložnog gnjeva, pretjeranu pobuđenost, agresiju i razdražljivost, teškoće koncentracije, hipervigilitet i pretjeranu trzajnu reakciju izazvanu iznenadnim zbivanjem, ispade bijesa bez prisutne provokacije, verbalnu i fizičku agresiju prema ljudima ili objektima, nesmotrenost i autodestruktivno ponašanje.

Postoje još kriteriji F koji obilježavaju dužina trajanja simptoma, duže od mjesec dana, kriterij G (koji opisuje intenzitet smetnji koje značajno pogoršavaju socijalno, radno i drugo funkcioniranje i izazivaju značajnu patnju i poteškoće osoba s PTSP-om), te kriterij H u kojem se navodi da te smetnje ne smiju biti izazvane učincima različitih lijekova, alkohola, droga ili drugim medicinskim stanjima (APA, 2013).

1.3. PREVALENCIJA PTSP-a

Prevalencija PTSP-a varira prema državama i regijama (Keane i sur., 2006), i smatra se da iznosi oko 7-12% u općoj populaciji (Atwoli i sur., 2015), no procjene za veterane izložene ratnom iskustvu su znatno više, i kreću se od oko 11-30% za američke ratne veterane (Dursa i sur., 2014; Kang i sur., 2003; Kintzle i sur., 2018). Međutim, procjenjuje se da je oko 18-40% hrvatskih ratnih veterana razvilo PTSP (Komar i Vukusic, 1999; Komar i sur., 2003). Pretpostavlja se da je prevalencija PTSP-a u regijama zahvaćenim ratnim sukobima od 17-40% (Keane i sur., 2006). Osobe s PTSP-om također razvijaju pridružene depresivne (Kozaric Kovacic i sur., 2001), agresivne i anksiozne simptome, kognitivne poremećaje, psihozu, zlouporabe droga i alkohola i suicidalno ponašanje (Pivac i sur., 2007; 2010; 2013; Svob Strac i sur., 2016). Budući da svaki pojedinac koje je bio izložen traumi ne razvija nužno PTSP, etiologija PTSP-a još uvijek nije potpuno jasna (Keane i sur., 2006). Agresivni simptomi, ljutnja, hostilnost i neprijateljstvo se često javlja u PTSP-u i otežavaju kliničku sliku PTSP-a i njegove terapije (Taft i sur., 2017), i to su simptomi koji se obično javljaju pridruženi s hiperaktivnošću. Međutim, ljutnja može biti i mehanizam preko kojeg je PTSP povezan s agresijom, i veže se sa socijalnim procesiranjem informacija (Taft i sur., 2017).

Tablica 1. Uobičajeni simptomi koji se javljaju u PTSP-u

SIMPTOMI			
Somatski	Kognitivni/Mentalni	Emocionalni	Bihevioralni
poteškoće disanja	promjene pobuđenosti	anksioznost	povećana konzumacija alkohola
povećan krvni tlak	zbunjenost	bojazan	antisocijalno ponašanje
vrtoглаvica	pojačana pobuđenost	poricanje	promjene aktivnosti
nesvjestica	povećana ili smanjena svijest o okolini	depresija	promjene u komunikaciji
glavobolje	intruzivne slike	emocionalni šok	promjene u seksualnom funkcioniranju
škrgranje zubima	problemi pamćenja	strah	promjene u govoru
tremor mišića	noćne more	žalost	emocionalni ispadi
mučnina	siromašno apstraktno mišljenje	krivnja	iritabilnost u mirovanju
bol	teškoće u koncentraciji	preplavljeni osjećajima	promjene apetite
pojačano znojenje	teškoće u pamćenju	iritabilnost	nervozno koraćanje
slabost	teškoće u rješavanju problema	nedostatak emocionalne kontrole	socijalno povlaćenje
trzaji	teškoće u donošenju odluka	neodgovarajući emocionalni odgovori	pretjeran trzajni odgovor
ubrzan rad srca			sumnjičavost
umor			

Ono što nije poznato su kombinacije rizičnih čimbenika koji doprinose razvoju izraženih simptoma ljutnje i nasilništva u PTSP-u (Taft i sur., 2017). Uz agresivne simptome se često javljaju i psihotični simptomi unutar kliničke slike PTSP-a (Compean i Hamner, 2019), koji definitivno zahtijevaju potpuno drugačiji pristup terapiji (Pivac i Kozaric Kovacic, 2006). Neki od simptoma udruženih s PTSP-om su prikazani u Tablici 1.

Unutar kliničke slike PTSP-a često se javlja i psihotični podtip (Compean i Hamner, 2019). Taj podtip uključuje pojavu psihotičnih simptoma koji se javljaju NAKON razvoja PTSP-a, i psihotični simptomi su slični pozitivnim simptomima shizofrenije, kao što su halucinacije i sumanutosti, koji mogu ali i ne trebaju biti povezani s traumom i ne trebaju se javljati samo uz epizode „flashbacks“. Važno je za taj podtip da osobe koje su ga razvile nisu prije izlaganja traumatskom iskustvu i razvoja PTSP-a imale neki drugi psihijatrijski poremećaj kao što je depresija s psihotičnim simptomima, bipolarni afektivni poremećaj s psihotičnim simptomima, drugi psihotični poremećaj (shizofrenija, akutni psihotični poremećaj), ili neki drugi poremećaj (Compean i Hamner, 2019).

1.4. LIJEČENJE PTSP-a

Liječenje PTSP-a uz farmakološki zahtijeva i nefarmakološki pristup. Prema tome, stručnjaci sugeriraju kombinaciju psihoterapije i pripadajućih lijekova (Prasad i sur., 2019).

1.4.1. Psihoterapija PTSP-a

Tablica 2. Nefarmakološke strategije za liječenje PTSP-a (modificirano prema Reisman, 2016)

Prva linija terapije za PTSP
Kognitivno bihevioralna terapija
Terapija kognitivnim procesiranjem
Terapija s prolongiranim izlaganjem
Desenzitizacija i reprocesiranje očnih pokreta

Psihoterapijske intervencije za PTSP (prikaz u Tablici 2), koje imaju najveću znanstvenu podlogu i opravdanje, mogu se okarakterizirati vrstom psihoterapije usmjerene traumi ili tehnici doziranog izlaganja stresu. Psihoterapije usmjerene traumi obuhvaćaju široki raspon kognitivno-bihevioralnih tehnika koje uključuju izlaganje i/ili kognitivno restrukturiranje (produženo izlaganje, terapija kognitivnog procesiranja i desenzitizacija i reprocesiranje pokretima očiju). One se obično kombiniraju sa vještinama ovladavanja tjeskobom/smanjenja stresa koje su usmjerene olakšavanju tegoba uzrokovanih PTSP-om (Britvic i sur., 2007; Gruden i Gruden, 2000). Stručnjaci koji primjenjuju ovaj oblik

tretmana ističu kako grupnu dinamiku pacijenata oboljelih od PTSP-a često obilježavaju izraziti otpori, stvaranje subgrupa veterana unutar grupe pacijenata kao izraz patološke kohezije, burne afektivne reakcije s „acting-out“ ponašanjima pacijenata s PTSP-om, „splitting“-om i projekcijom loših, agresivnih i neprihvatljivih dijelova selfa izvan granica grupe ili u članove grupe koji su preuzimali funkciju žrtvenog jarca. Terapijski uspjehom, u ovome kontekstu, smatra se razvoj osjećaj sigurnosti pacijenata, sudjelovanja u grupi i postizanje grupne klime veće tolerancije i razumijevanja. Nadalje, uspjehom se smatra i postizanje veće kohezije pacijenata, poboljšane i otvorenije komunikacije i slobodno iznošenje traumatskih sjećanja i “civilnih” i ratnih (Restek Petrovic, 2005). U drugim istraživanjima, kao metoda u dosadašnjim istraživanjima dinamski orijentirana grupna psihoterapija pokazala se djelomično djelotvorna, jer iako utječući na smanjenje nekih od simptoma ovog poremećaja nije mijenjala visoke razine anksioznosti, depresivnosti kao i aktivirane nezrele mehanizme obrane, najviše projekciju (Boden i sur., 2012; Britvic i sur., 2007). Naime, za nezrele mehanizme obrane koje pacijenti oboljeli od PTSP-a koriste, rezultati drugih studija rada sa oboljelima od PTSP-a upućuju na korištenje projekcije i regresije, uz često isticanje rascjepa, idealizacije, poništenja i projektivne identifikacije, kao psiholoških mehanizama obrane (Brady i sur., 2000; Gruden i Gruden, 2000). Ujedno, pokazalo se da traumatizirana osoba u različitim vremenskim razdobljima može patiti od različitih kombinacija simptoma. Tako se, primjerice, anksioznost i somatizacija mogu smatrati sastavnim djelom posttraumatskog stresnog poremećaja. Specifične tehnike koje se tijekom grupne psihoterapije provode su učenje po kognitivnom modelu (povezanost misli, osjećaja i ponašanja), funkcionalna analiza ponašanja kojom se konkretno nastoji definirati funkciju ponašanja, što se njome dobiva, što je potiče. Navodimo, nadalje, identifikaciju problematičnog ponašanja i utvrđivanje izvanjskih faktora kao potencijalnih uzroka istoga te „problem solving“ (rješavanje problema). Važno je spomenuti i učenje vještina suočavanja (*coping skills*) te učenje socijalnih vještina i kontrole ljutnje, budući da se u dosadašnjim radovima drugih autora pokazalo da učenje socijalnih vještina, samo po sebi, ne umanjuje stupanj agresivnosti već je u podlozi bijesa i agresivnosti osjećaj manje vrijednosti i nesigurnost (Forbes i sur., 2007). Uče se tehnike opuštanja - mišićne relaksacije, a koristi se i tretman “traženja sigurnosti” (*seeking safety*) koji se pokazao vrlo efektivnim (Boden i sur., 2012; Zlotnick i sur., 1999). Na grupi se radi i psihoedukacija o bolesti, kao važna sastavnica svih intervencija (Triffleman i sur., 1999).

Primjene specifičnih kognitivno bihevioralnih postupaka potiču dobru suradnju i sudjelovanje u grupi. Izbor postupaka provodi se na temelju potreba grupe, odnosno zastupljenosti određenih vrsta ponašanja bolesnika/zatvorenika članova grupe (Mericle i Havassy, 2008). Temeljni ciljevi liječenja na grupi su: izgradnja osjećaja kontrole nad sobom i svojim postupcima, napose kontrola ljutnje, preuzimanje odgovornosti za vlastito ponašanje i iznalaženje adekvatnih načina rješavanja problema, obnavljanje samopouzdanja i samopoštovanja, promjena stavova prema traumatskim događajima,

promjena stavova o sebi, drugima i svijetu, učenje boljeg podnošenja stresa te mehanizma suočavanja, razvijanje tolerancije, poticanje ostvarenja novootkrivenih ili postojećih, ali zanemarenih potencijala (Mericle i Havassy, 2008).

1.4.2. Farmakoterapija PTSP-a

U farmakoterapiji PTSP-a lijekovi prvog izbora su oni iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS), ali i drugi serotonergički antidepresivi. U kliničkoj praksi moguće je izdvojiti i brojne druge skupine psihofarmaka a koje su se pokazale izuzetno učinkovitima (Hollander i Simeon, 2008), prikazano u Tablici 3.

U PTSP-u se koriste i antidepresivi novije generacije (Jakovljevic i sur., 2012). Naime, uz antidepresivni učinak, imaju dokazani anksiolitički učinak smanjujući tjeskobu i s njom povezane druge tegobe (različiti tjelesni simptomi, nesanica, pretjerana pobuđenost, unutarnja napetost, izbjegavajuće ponašanje). Antidepresivi koji djeluju na serotoninski sustav (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, tianeptin), noradrenalinski sustav (reboksetin), te antidepresivi koji imaju učinak na dva ili više neurotransitorskih sustava (mirtazapin, venlafaksin, duloksetin, bupropion, moklobemid i dr.) najčešće su propisivani lijekovi u osoba s PTSP-om (Jakovljevic i sur., 2012).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS-i) predstavljaju prvu i osnovnu liniju farmakološkog liječenja PTSP-a. Pozitivne kliničke studije sertralina, paroksetina, fluoksetina, fluvoksamina i citaloprama uvrstile su ovu skupinu lijekova u svakodnevnu kliničku praksu. Lijekovi iz ove skupine povoljno djeluju na simptome poput bijesa, suicidalnih pokušaja, depresivna raspoloženja, simptoma panike, prisilnih misli te ponašanja vezanih uz zlorabu i/ili ovisnost o alkoholu i psihoaktivnim tvarima (Mimica i sur., 2010). Drugi, noviji serotonergički antidepresivi, kao što su venlafaksin i mirtazapin, također se u zadnje vrijeme spominju kao lijekovi prve linije u liječenju PTSP-a (Mimica i sur., 2002; Mimica i sur., 2010). SIPSS-i inhibiraju simptome PTSP-a povećanjem serotonergičke transmisije. Njihova efikasnost je potvrđena u randomiziranim kliničkim studijama, u usporedbi s placebom kod traumatiziranih osoba. Međutim, treba istaknuti da je njihova efikasnost različita u različitim (civilnim i borbenim) skupinama, te da postoje razlike između nedavno traumatiziranih osoba i osoba s kroničnim PTSP-om. Shodno tomu, nije iznimka da veterani sa dugotrajnim PTSP-om i jače izraženim simptomima ne odgovaraju dobro na spomenutu skupinu lijekova (Prasad i sur., 2019). SIPPS-i također ostvaruju učinke i drugim molekularnim mehanizmima osim inhibicije ponovnog unosa serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT). Naime, oni stimuliraju sintezu

neurosteroida i endokanabinoida i moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF), čija je aktivnost i koncentracija smanjena u PTSP-u (Pinna, 2018).

Učinkovitost antiadrenergičkih lijekova ovisi o njihovoj pravovremenoj primjeni. Ukoliko se primijene odmah po proživljenoj psihotraumi, kao prevencija kroničnog PTSP-a, veliki su izgledi kako će pomoći. Stabilizatori raspoloženja često su korisni u terapiji osoba s kroničnim PTSP-om, u kojih su impulzivno, agresivno ponašanje i nereguliran afekt rezistentni na terapiju SIPPS-ima.

Adrenergički lijekovi su lijekovi koji djeluju na sustav adrenalina i noradrenalina. Noradrenalin ima važnu ulogu u nastanku simptoma poput noćnih mora, nesanice, pobuđenosti, selektivnog usmjeravanja pozornosti, te tjelesnih simptoma vegetativne podraživosti (lupanje srca, ubrzano disanje, tremor, znojenje, zujanje u ušima, mučnina, povraćanje, proljev itd.) (Uzun i sur., 2005). Lijekovi koji se koriste u liječenju pacijenata s PTSP-om različitim načinima blokiraju ovaj sustav (alfa1-adrenergički blokatori- prazosin, beta-adrenergički blokatori- propranolol ili alfa2-agonisti-klonidin). Propranolol, neselektivni beta-adrenergički blokator, koji prolazi krvno-moždanu barijeru, pokazao se djelotvornim u tretmanu ponovnog prisjećanja i pobuđenosti. Smatra se da klonidin, koji je alfa2 agonist, smanjuje impulzivno ponašanje i nametajuće simptome. Djelotvoran je u ublažavanju noćnih mora, ponovnog prisjećanja, hipervigilnosti, nesanice, reakcije iznenađenja i bijesa, te poboljšanju raspoloženja i koncentracije (Kocijan Hercigonja, 2006).

Atipični antipsihotici mogu biti od velike pomoći u terapiji teško oboljelih, terapijski rezistentnih osoba, oboljelih od PTSP-a s dezorganiziranim ponašanjem i/ili s (komorbidnim) psihotičnim simptomima (Hollander i Simeon, 2008; Pivac i Kozaric-Kovacic, 2006; Stein i sur., 2006). Atipični antipsihotici često se savjetuju oboljelima od PTSP-a s dezorganiziranim ponašanjem i izraženim disocijativnim simptomima. Navedenima pribrajamo i one koji manifestiraju eksplozivno i agresivno ponašanje. Još uvijek nedostaju značajnije kontrolirane kliničke studije koje bi nedvojbeno mogle utvrditi učinkovitost atipičnih antipsihotika u liječenju terapijski rezistentnih osoba oboljelih od PTSP-a (Brayant i sur., 2000; Kozaric-Kovacic i sur., 2007). No u studijama na Hrvatskim ratnim veteranima (Pivac i Kozaric-Kovacic, 2006), koji su imali PTSP i bili rezistentni na prijašnju terapiju antidepresivima a razvili su psihotične simptome, uočeno je da 6-tjedana monoterapije olanzapinom (Pivac i sur., 2004), risperidonom (Kozaric-Kovacic i sur., 2005), kvetiapiinom (Kozaric-Kovacic i Pivac, 2007) ali čak i primjena atipičnog antipsihotika flufenazina (Pivac i sur., 2004) značajno smanjuje traumatske simptome procijenjene pomoću skale CAPS (ponovno proživljavanje traume, pobuđenost i izbjegavanje) i pozitivne, negativne, opće psihopatološke i dodatne simptome na PANSS skali.

Triciklički antidepresivi (TCA) i inhibitori monoaminooksidaze (IMAO) bili su prvi antidepresivi koji su se koristili u liječenju oboljelih od PTSP-a. Imipramin je pokazao tek skromnu učinkovitost, a amitriptilin

umjerenu učinkovitost u poboljšanju simptoma PTSP-a. Dezipramin nije dokazao svoju učinkovitost. Danas se TCA u značajnijoj mjeri ne koristi u liječenju PTSP-a, u prvom redu zbog svojih antikolinergičnih nuspojava (Marmar i Spiegel, 2007). Inhibitori MAO kao što je fenelzin, ireverzibilni i neselektivni IMAO, pokazao je djelotvornost u ublažavanju simptoma PTSP-a, u malim randomiziranim studijama te u jednoj otvorenoj. S obzirom na ograničenja, hipotenzija i rizik od hipertenzije ako se kombinira s određenom hranom ili lijekovima, ne spada u lijekove prvog izbora (Strkalj Ivezić, 2003). Moklobemid, reverzibilni i selektivni IMAO, je lijek koji je u principu sigurniji i bolje se tolerira, a ne zahtijeva dijetetski režim za vrijeme primjene. Ne čudi, stoga, da je baš moklobemid lijek koji se najviše koristi između postojećih IMAO-a (Uzun i sur., 2003).

Razlog primjene stabilizatora raspoloženja (karbamazepin, litijeve soli, valproat, lamotrigin i dr.) u osoba s PTSP-om je njihov učinak na simptome pojačane pobuđenosti, niskog praga tolerancije na frustraciju, impulzivnost i promjenjivo raspoloženje. Stabilizatori raspoloženja koji su korišteni u kliničkim studijama PTSP-a su sljedeći: karbamazepin, valproat, topiramet, lamotrigin, gabapentin i litij. U kliničkom istraživanju karbamazepin se pokazao djelotvornim u tretmanu noćnih mora, ponovnog proživljavanja, pobuđenosti, impulzivnosti i nasilnog ponašanja. Valproat se pokazao djelotvornim u tretmanu izbjegavanja, otupjelosti i pobuđenosti, kod vijetnamskih veterana. Topiramet je bio učinkovit kod redukcije simptoma PTSP-a, uključujući i noćne more. Gabapentin se pokazao koristan kao adjuvantna terapija poremećaja spavanja u ovih bolesnika, smanjujući učestalost noćnih mora (Mimica i sur., 2010).

Tablica 3. Farmakološka terapija PTSP-a (modificirano prema Reisman, 2016)

Prva linija farmakološke terapije	Druga linija terapije	Alternativni putevi
Antidepresivi	Nefazodon	lijekovi koji djeluju na: GABA sustav
Sertralin (odobren od FDA)	Mirtazapin	lijekovi koji djeluju na glutamat
Paroxetin (odobren od FDA)	Triciklički antidepresivi (imipramin)	vortiooksetin
Fluoksetin	Inhibitori monoaminooskidaze (fenelzin)	vilozodon
Venlafaksin	Prazosin	antikonvulzivi (topiramet)
		antiepileptici
		derivati kanabisa
		antipsihotici

FDA=Uprava za hranu i lijekove

Anksiolitici smanjuju tjeskobu (anksioznost), a hipnotici su lijekovi koji primjenjuju kod nesаницe u različitim duševnim poremećajima, te povremeno i kod zdravih ljudi. Važno je naglasiti da su to „pomoćna sredstva“ a nikako osnovni lijekovi u liječenju osoba s PTSP-om. Njihov učinak je relativno brz i kratkotrajan i upravo je to razlog što ih neki pacijenti rado uzimaju. Međutim, to su lijekovi na koje se u dugoročnom konzumiranju može razviti tolerancija. Prema tome, potrebno je stalno povećanje doze. U slučaju nekontrolirane primjene postaju sredstva zlouporabe i ovisnosti (Uzun i sur., 2005). U primjeni benzodiazepina u tretmanu oboljelih od PTSP-a svakako treba biti vrlo oprezan. Anamneza alkoholizma, zlouporabe sedativa ili benzodiazepina predstavlja kontraindikaciju uporabi ovih lijekova (Uzun i sur., 2005). Rezultati kliničkih studija u oboljelih od PTSP-a ukazali su da alprazolam može ublažiti nesanicu, anksioznost i iritabilnost. Lorazepam je pokazao djelotvornost u smanjenju simptoma nesаницe, noćnih mora i paničnih ataka (Folnegovic-Smalc, 2010; Mimica i sur., 2002). Iako se oni relativno često koriste u liječenju anksioznosti i poremećaja spavanja pri dijagnozama PTSP-a, njihova efikasnost nije potvrđena kontroliranim studijama (Prasad i sur., 2019).

1.5. PLAN ZDRAVSTVENE NJEGE KOD PTSP-a

Plan zdravstvene njege formalni je postupak koji uključuje ispravno prepoznavanje postojećih potreba, kao i prepoznavanje potencijalnih potreba ili rizika. Planovi zdravstvene njege također su i sredstvo komunikacije između medicinskih sestara i tehničara, njihovih pacijenata i drugih pružatelja zdravstvene zaštite kako bi se postigli optimalni ishodi zdravstvene zaštite (Cukljek, 2020).

Svrha i važnost pisanja planova zdravstvene njege očituju se u definiranju uloge medicinske sestre i tehničara, pružanju smjera za individualiziranu skrb o pacijentu, omogućuju medicinskoj sestri i tehničaru da kritički razmišlja o svakom pacijentu i razvijaju intervencije koje su izravno prilagođene oboljeloj osobi te kontinuitet zdravstvene njege koja je ujednačena sa kvalitetom i vrstom intervencija u skrbi za pacijenta.

Plan zdravstvene njege obično uključuje sestrinsku dijagnozu, probleme pacijenta, očekivane ishode i sestrinske intervencije uz obrazloženja (NANDA, 2014).

Prvi korak u pisanju plana zdravstvene njege je stvaranje baze podataka o pacijentu pomoću tehnika procjene i metoda prikupljanja podataka (fizička procjena, sestrinska anamneza, intervju, pregled medicinske dokumentacije). U ovom koraku medicinska sestra i tehničar mogu identificirati povezane čimbenike ili rizične čimbenike koje služe za formuliranje sestrinske dijagnoze. Stvarni ili potencijalni zdravstveni problemi koji se mogu spriječiti ili riješiti neovisnom sestrinskom intervencijom nazivaju se

sestrinskim dijagnozama. Dijagnoze se mogu rangirati i grupirati tako da imaju visok, srednji ili nizak prioritet. Životno opasni problemi dobivaju visoki prioritet (NANDA, 2014). Nakon što su dodijeljeni prioriteti sestrinskoj dijagnozi, postavljaju se ciljevi ili željeni ishodi koji opisuju stanje koje se želi postići provođenjem sestrinskih intervencija, a proizlaze iz sestrinskih dijagnoza. Ciljevi omogućavaju utvrđivanje problema koji su riješeni, daju smjer za planiranje intervencija te služe kao kriteriji za procjenu napretka pacijenta (Cukljek, 2020).

Sestrinske intervencije su aktivnosti ili radnje usredotočene na uklanjanje i/ili smanjenje etiologije sestrinske dijagnoze, a provodi ih medicinska sestra i tehničar. Sestrinske intervencije mogu biti neovisne, ovisne ili zajedničke. Intervencije trebaju biti specifične i jasno navedene uz činjenice npr. kako, kada, gdje i količina pružanja sadržaja planirane aktivnosti. Obrazloženja navode osnovne razloge zbog kojih je odabrana određena sestrinska intervencija (Powers, 2002). Plan zdravstvene njege kod PTSP-a prikazan je u Tablici 4.

Tablica 4. Plan zdravstvene njege kod PTSP-a (prema Fortinash i sur, 2006; Kukkonen i Sharifullin, 2017; Rhoads i sur, 2007; Rumpler, 2008)

<p>Sestrinska dijagnoza: posttraumatski sindrom uvjetovan neprilagođenim odgovorom na traumatski događaj koji predstavlja životnu ugrozu</p>
<p>Pozornost: na osobu koja razvija strah i bespomoćnost nakon izlaganja traumatičnom događaju (silovanje, rat, prirodna katastrofa, zlostavljanje, doživljavanje ili svjedočenje ozbiljnoj traumi ili nasilju). Simptomi se kreću od emocionalne obamrlosti do živopisnih noćnih mora u kojima se osoba podsjeća na traumatični događaj.</p>
<p>Povezani čimbenici (etiologija): Ratna iskustva / vojne borbe; Prirodne katastrofe (potres, uragan, tornado, poplava); Osobni napadi (silovanje, incest, zlostavljanje, premlaćivanje); Otmica; Katastrofalna bolest ili nesreća; Iskustva talaca za ratne zarobljenike; Uništavanje kuće ili vrijednih resursa; Svjedočenje ozbiljne nesreće ili nasilja (prometna nesreća, urušavanje zgrade, premlaćivanje majke, ubojstvo člana obitelji); Pregled scene u kojoj ima mrtvih i / ili osakaćenih tijela (nakon rata, pada aviona ili vlaka, potresa).</p>
<p>Utvrđivanje potreba:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ pacijent govori o čestim nametnutim prisjećanjima na prošla traumatska iskustva; sjećanja popraćena osjećajima straha, nemoći, lupanja srca, otežanog disanja i drugih simptoma emocionalne fizičke reaktivnosti. Npr: "Osjećam se nekontrolirano i prestravljeno kad se sjetim događaja.", "Imam osjećaj propasti, kao da će se dogoditi nešto strašno."

- opisuje ponavljajuće snove ili noćne more u kojima se proživljavaju ili rekonstruiraju živopisni detalji traumatičnog događaja. Npr: "Sinoć sam imao još jednu užasnu noćnu moru i prošao kroz iste traume i tjeskobu".
- izražava osjećaj "utrnulosti", odvojenosti ili gubitka interesa prema ljudima i okolini (obično se događa odmah nakon traumatičnog događaja).
- demonstrira izbjegavanje ili nedostatak reakcije na podražaje povezane s traumatičnim događajem. Npr: "Ratni veteran izbjegava bolnice, ozlijeđene osobe, zavoje i krv". Žrtva nesreće pokazuje neskladni afekt dok sluša vijest koja opisuje traumatični događaj.
- pokazuje simptome fiziološke reaktivnosti (simptomi anksioznosti) kada su izloženi događajima koji nalikuju ili simboliziraju izvornu traumu. Npr: "Ratni veteran koji se borio u vrućoj i vlažnoj klimi doživljava strah i užas kada je izložen sličnim vremenskim prilikama mnogo godina kasnije.
- pokazuje simptome povećane uzbuđenosti (nesposobnost da se zaspi, hipervigilancija, pretjerani zapanjeni odgovor).
- pokazuje nepredvidive epizode eksplozivne ljutnje ili agresije.
- verbalizira nemogućnost koncentracije ili izvršavanja zadataka. Npr: „Previše sam rastresen da bih pospremio krevet ili otišao na neku aktivnost."
- verbalizira bijes prema drugima zbog opažene uloge u traumatičnom događaju. Npr: "Da su me odmah pozvali u pomoć, ne bih bio toliko teško ozlijeđen."

Identifikacija i ocjenjivanje ishoda:

- pacijent verbalizira svijest o psihološkim i fiziološkim simptomima anksioznosti koji prate sjećanja na prošli traumatični događaj
- identificira situacije / događaje / slike koji pokreću prisjećanja i popratne odgovore na prošla traumatična iskustva (mali ili zatvoreni prostori, vruća ili hladna klima, svađe ili tučnjave, seksualni odnosi)
- komunicira unutar miljea kako bi kontrolirao i upravljao bijesom i ublažio misli o samooptuživanju i krivnji
- bavi se tjelesnim aktivnostima / vježbama
- koristi naučene adaptivne kognitivno-bihevioralne terapijske strategije za upravljanje simptomima emocionalne i fizičke reaktivnosti. Npr: tehnike dubokog disanja; progresivne mišićne vježbe opuštanja; asertivno ponašanje i dr.
- razumije da su bijes, samooptuživanje i krivnja česti kod osoba koje su doživjele ili svjedočile traumatičnim događajima u kojima su drugi bili ozlijeđeni i napadnuti
- verbalizira sposobnost upravljanja simptomima emocionalne i fizičke reaktivnosti koji se javljaju tijekom prisjećanja na traumatični događaj. Npr: "Sad se mogu puno bolje nositi sa svojom anksioznošću." "Moji su simptomi sada manje zabrinjavajući."
- pokazuje sposobnost da ostanete znatno smireniji kada ste izloženi situacijama ili događajima koji simboliziraju ili jesu lično izvornom traumatičnom događaju (prikazuje opušteni afekt i izraz lica; glatki, nepravilni psihomotorni pokreti)
- izražava oslobađanje od bijesa, samooptuživanja ili krivnje povezane s traumatičnim događajem. Npr: "Više me ne obuzima bijes."
- verbalizira realne nade i planove za budućnost s nedostatkom samoubilačkih misli. Npr: "Vraćam se svom starom poslu; imam puno razloga za život; trebam svoju obitelj."

- identificira značajne sustave podrške (obitelj, prijatelji, grupe u zajednici)
- utvrđuje normalno napredovanje simptoma tuge koji mogu biti dio traumatičnog događaja (šok, poricanje, svjesnost, bijes, restitucija, prihvatanje)
- verbalizira samoopraštanje i opraštanje drugima zbog postupaka ili neakcija koje je klijent smatrao da su utjecali na traumatični događaj

PLANIRANJE I PROVEDBA

Sestrinske intervencije	Obrazloženja
<ul style="list-style-type: none"> • aktivno slušanje pacijentovih detalje i razmišljanja vezanih uz sjećanja za traumatični događaj • potaknite pacijenta da identificira i opiše određena područja koja okružuju traumatični događaj, koja su naj zabrinjavajuća, a koja izazivaju nemoć ili gubitak kontrole • utvrdite spremnost pacijenta za raspravu o traumatičnim događajima. Utvrdite je li ovaj pristup terapijski ili može rezultirati povećanom tjeskobom • pomozite pacijentu u strukturiranju vremena za osnovne potrebe (higijena, njega, odmor, prehrana) • provedite procjenu samoubojstva promatrajući pacijenta radi samouništavajućeg ponašanja ili ga izravno pitajte zbog mogućih samoubilačkih misli i osjećaja • procijenite razinu tjeskobe pacijenta • potaknite pacijenta da komunicira unutar miljea ovisni o njegovoj razini tolerancije (sudjeluje u čestim osobnim interakcijama s osobljem, jede sve obroke u blagovaonici, 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ aktivno slušanje gradi povjerenje, omogućuje pacijentu da izgovori što osjeća, smanjuje se osjećaj izolacije i vodi medicinsku sestru prema značajnim problematičnim područjima (krivnja, samooptuživanje, bijes) ✓ razgovor s pouzdanom osobom pomaže pacijentu da iznosi detalje događaja, te dobiva priliku da stekne određeni utjecaj na traumatični događaj i smanjuje strah zbog nametnutih sjećanja ✓ ako pacijent nije spreman za verbalizaciju događaja ili se od njega traži da ponovi "priču" ispred previše članova osoblja, ovaj pristup možda nije terapijski i pacijentu će možda trebati više vremena. Procjena oštine je ključna. ✓ dobra osobna higijena i njegovanje povećavaju samopoštovanje, promiču zdravlje i sigurnost i pružaju manje mogućnosti za bolno prisjećanje na traumatični događaj ✓ procjena samoubojstva osigurava sigurnost pacijenta; osobe s posttraumatskim sindromom mogu postati depresivni i suicidalni ✓ promatranje razine tjeskobe pacijenta sprječava eskalaciju simptoma ranim intervencijama ✓ pacijentova interakcija unutar miljea pruža sljedeće terapijske prednosti: sprječava ili smanjuje osjećaj izolacije i odvojenosti od drugih i okoline; pojačava socijalizaciju; smanjuje mogućnosti za bolno prisjećanje na traumatični događaj ✓ na ponašanje i odluke pacijenta najbolje utječu njegove potrebe, želje i životni stil, a ne pojedinačna mišljenja drugih. Propovijedanje pacijentu izazvat će otpor i odgoditi terapijski proces.

<p>sudjeluje na terapijskoj zajednici)</p> <ul style="list-style-type: none"> • izbjegavati izjave koje pacijentu diktiraju što osjećati, razmišljati i raditi 	
<p>Izbjegavati tvrdnje kao što su: "Zaista moraš prestati kriviti sebe i nastaviti sa svojim životom." "Ne osjećajte se tako; to je autodestruktivno." "Da sam na vašem mjestu, prekinuo bih druženje s ratnim prijateljima."</p>	
<p>Strategije upravljanja simptomima emocionalne i fizičke reaktivnosti koji prate nametljiva sjećanja na traumatični događaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ pacijenta naučiti kognitivno-bihevioralnim strategijama upravljanja simptomima emocionalne i fizičke reaktivnosti koji prate nametljiva sjećanja na traumatični događaj ○ pomoći pacijentu da razvije objektivnost u percepciji traumatičnog događaja davanjem nove perspektive Npr: "Nitko nije mogao predvidjeti nesreću; ona se upravo dogodila." ○ rješavanje problema s pacijentom u područjima u kojima je moguća neka kontrola u odnosu na područja koja su izvan kontrole npr: "Nitko ne može kontrolirati tko živi, a tko umire u ratu, ali preživjelima se može pomoći da se nose sa sjećanjima." ○ uključiti pacijenta u odluke o njegovoj zdravstvenoj njezi i liječenju ○ vježbe dubokog disanja / opuštanja pružaju spore, ritmične, kontrolirane obrasce koji smanjuju tjelesnu i emocionalnu napetost, što smanjuje učinke tjeskobe i prijetnje bolnim sjećanjima ○ kognitivna terapija pomaže pacijentu da iracionalne misli, uvjerenja ili slike zamijeni realističnijima, a time promiče veće razumijevanje stvarne uloge u traumatičnom događaju, što može umanjiti krivnju i samooptuživanje ○ sustavna desenzibilizacija pomaže pacijentu da stekne vještinu i kontrolu nad prošlim traumatičnim događajem postupnim izlaganjem situacijama i iskustvima koja nalikuju izvornom događaju, što na kraju desenzibilizira osobu i smanjuje bolne učinke ○ asertivno ponašanje omogućava pacijentu da upravlja bijesom i sumnjom u sebe, te odabirom da odgovori na bolna sjećanja kroz adaptivne strategije, umjesto da ga kontroliraju bolne posljedice. ○ ova objektivnost može pomoći u promicanju boljeg razumijevanja stvarne uloge pacijenta u odnosu na percepciju u događaju i može smanjiti osjećaj samooptuživanja i krivnje ○ rješavanje problema pomaže pacijentu da počne puštati segmente koji onemogućavaju riješiti (smrt, gubitak, ozljeda) i da se počne fokusirati na područja na koja se može utjecati (stavovi, metode suočavanja) ○ angažirati pacijenta na seansama grupne terapije s drugim osobama koje boluju od PTSP-a ○ grupni proces pruža dodatnu podršku i razumijevanje kroz sudjelovanje s drugima koji mogu imati slične probleme, također, gledanje uspjeha drugih daje nadu pacijentu ○ promovirajte pacijentovu svijest o vlastitom izbjegavanju iskustava sličnih traumatičnom događaju 	

- svjesnost daje pacijentu priliku da integrira prošli traumatični događaj u sadašnja i buduća životna iskustva bez straha i bojazni
- pružiti realne povratne informacije i pohvalu kada pacijent pokuša upotrijebiti naučene strategije za upravljanje tjeskobom i smanjenje posttraumatskog odgovora na stres
- pomoći pacijentu i obitelji da razviju realne životne ciljeve (škola, posao, zajednica i slobodne aktivnosti)

1.6. NEUROBIOLOŠKA PODLOGA PTSP-a

Kako su ljudi često izloženi traumatskim iskustvima tijekom života (Bisson i sur., 2015), a samo jedan manji dio izloženih traumi razvije PTSP (Kessler i sur., 2017), smatra se da osim traumatskog događaja, i biološka podloga (uključujući neuroanatomske promjene i promjene u neuroendokrinim i neurotransmitskim sustavima), u interakciji sa postojećim psihološkim i socijalnim čimbenicima, doprinosi razvoju PTSP-a nakon izlaganja traumi u ranjivih osoba (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i sur., 2020), Tablica 5. Neke osobe izložene traumatskom događaju će pokazati poremećaje u funkcioniranju ali će se postepeno opraviti nakon traume, no druge će osobe razviti psihološke simptome koji odgovaraju kliničkim slikama depresije (Hill, 2003) ili anksioznosti (Heim i Nemeroff, 2009) ili PTSP-a (Kessler i sur., 1995). Svi ti psihijatrijski poremećaji zahtijevaju produženo liječenje (Kessler i sur., 2005).

Tablica 5. Promjene sustava u PTSP-u

Promjene u psihološkim mehanizmima	Strategije sučeljavanja, kondicioniranje strahom, nemogućnost ekstinkcije strahom izazvanih sjećanja
Neuroanatomske promjene	Prefrontalni korteks, amigdala, hipokampus
Promjene neuroendokrinih i neurotransmitskih sustava	Os HHN, os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda; serotonin, dopamin, noradrenalin, gama aminomaslačna kiselina (GABA), glutamat, opiodi, neuropeptid Y, BDNF
Genetičke promjene	Kontroliraju aktivnost proteina uključenih u sintezu, djelovanje ili razgradnju serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA-e, glutamata, BDNF-a, opioda, te receptora hormona osi HHN

Čimbenici koji doprinose razvoju PTSP-a i mogu pomoći razumijevanju PTSP-a mogu se ukratko uvrstiti u tri kategorije: (1) pretraumatski čimbenici: postojeći čimbenici koji su specifični za određenu osobu; (2) peritraumatski čimbenici: čimbenici povezani s traumatskim događajem i doživljajem traume; i (3) posttraumatski čimbenici: događaji koji se dešavaju nakon izloženosti traumi (Keane i sur., 2006).

1.7. GENETIČKA PODLOGA PTSP-a

Osim gore navedenih, pokazano je da su nasljedni čimbenici jako važni u razvoju PTSP-a te je tako na velikom broju blizanaca utvrđeno da se glavni simptomi PTSP-a nasljeđuju u oko 32-45% (Lang, 2005). Veliki broj polimorfizama gena koji kontroliraju aktivnost proteina uključenih u sintezu, djelovanje ili razgradnju serotonina (5-HT-a), dopamina (DA-a), noradrenalina (NA-a), gama aminomaslačne kiseline (GABA-e), glutamata, moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF-a, i drugih je povezano s razvojem PTSP-a (Cornelis i sur., 2010; Wilker i sur., 2018). Studije na blizancima su potvrdile nasljeđivanje vulnerabilnosti za razvoj PTSP-a (Daskalakis i sur., 2018; Nievergelt i sur., 2018). Heritabilnost genskih varijacija (SNP-ova) i lokusa u PTSP-u se procjenjuje na 5%-20%, međutim te cjelogenomske studije povezanosti (eng. genome wide association studies – GWAS) su pokazale i korelacije sa drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su depresija i shizofrenija (Duncan i sur., 2018; Nievergelt i sur., 2019). Najnovija GWAS studija na 16500 veterana iz SAD-a je pokazala (Gelernter i sur., 2019) da su određeni rizični geni povezani za povećanim rizikom za razvoj intruzivnih prisjećanja traume, što predstavlja karakteristični simptom ponovnog proživljavanja u PTSP-u. Ti su rizični geni bili gen *CAMKV* (kodira CaM kinazi sličan protein povezan s mjehurićem) na kromosomu 3 (SNP rs2777888), na kromosomu 17 (SNP rs2532252) blizu gena za *KANSL1* i gena za *CRHR1* (koji kodira receptor tipa 1 za CRH); te na kromosomu 18 (SNP rs2123392) na genu *TCF4* (koji kodira transkripcijski faktor 4). Taj nalaz potvrđuje značaj CRH u nastanku PTSP-a jer je *CRHR1* odgovoran za steroidno signaliziranje i odgovor na stres (Kasckow i sur., 2001; McFarlane i sur., 2011).

Iako su za sada ti nalazi različitih rizičnih gena za razvoj PTSP-a povezani s rizičnim genima za razvoj drugih psihijatrijskih bolesti, napredak u razumijevanju genske arhitekture PTSP-a će ipak pridonijeti boljem razumijevanju patofiziologije PTSP-a i razvoju novih terapijskih strategija (Nievergelt i sur., 2019).

1.8. PSIHOLOŠKI MEHANIZMI

Pronađeno je da je PTSP pozitivno povezan s dimenzijama osobnosti kao što su negativna emocionalnost, neuroticizam, izbjegavanje opasnosti, traženje uzbuđenja te sa hostilnošću, ljutnjom i anksioznosti (Sandica Andreica i Pop, 2014). Negativna povezanost s PTSP-om je utvrđena za crte ličnosti kao što su ekstroverzija, savjesnost, i kombinacija izrazito pozitivne i negativne emocionalnosti i crta ličnosti vezanih za tvrdoću i optimizam (Jaksic i sur., 2012). Rizični čimbenici povezani s razvojem PTSP-a su postojeći prijašnji afektivni i anksiozni poremećaji te ovisnost o alkoholu i drogama, neke crte ličnosti (izbjegavanje), gubitak fokusa, peritraumatska disocijacija, niže intelektualno

funkcioniranje, poremećaji kognicije vezani za eksplicitno pamćenje te rani znaci neuralne disfunkcije (Sandica Andreica i Pop, 2014).

Psihološke promjene u PTSP-u uključuju procjene opasnosti, strategije sučeljavanja, odgovore na stres, procesiranje informacija i kognitivne strategije. Različite traume i stresori utječu na središnji živčani sustav (SŽS) a to su prefrontalni korteks, amigdala, i hipokampus i to na procese pamćenja i sjećanja. Nakon traume dolazi do odgovora koji uključuje strah, a traumatski doživljaj se utisne u sjećanje kao strahom izazvano sjećanje, i odgovor na strah se može naučiti i to se zove kondicioniranje strahom. Rezultat kondicioniranja strahom je strahom izazvano sjećanje. Takvo sjećanje može se naučiti izbrisati ili inhibirati s novim učenjem i taj se proces zove ekstinkcija straha. Kod normalnog odgovora na strašne i zastrašujuće događaje, dolazi do rezistencije na strah, oporavka od straha, razlikovanja zastrašujućih od uobičajenih stresnih podražaja i ekstinkcije strahom izazvanih sjećanja. Međutim, kod osoba koje su razvile PTSP, gdje su ti psihološki mehanizmi poremećeni, dolazi do preosjetljivosti na traumatski doživljaj i stres kojeg on izaziva, konsolidacije strahom izazvanih sjećanja, i generaliziranja svih stresnih podražaja kao traumatskih. Radi toga osoba nema mogućnosti zaborava traumatskih sjećanja odnosno ekstinkcije strahom izazvanih sjećanja. Takva sjećanja se stalno vraćaju i ne mogu se izbrisati, takvi su događaji zamrznuti u sjećanju, dugotrajno ometaju osobe i njihovo svakodnevno funkcioniranje i mijenjaju percepciju, doživljaj, osjećaj i reakcije u svakodnevnom životu. Zahvaćeni psihološki mehanizmi uključuju emocionalno angažiranje, ekstinkciju, kontekstualizaciju, toleranciju distresa i negativne posttraumatske promjene kognicije (Sripada i sur., 2016). Upravo su zato psihoterapijski pristupi (produžena izloženost, kognitivno procesuiranje i kognitivna terapija) vrlo učinkoviti u liječenju PTSP-a (Zalta, 2015).

1.9. RIZIČNI ČIMBENICI ZA PTSP

Osim psiholoških promjena, rizični čimbenici PTSP-a uključuju ženski spol, razdvojen život od roditelja, prisutnost tjelesne ozljede, niži edukacijski status, siromaštvo, razvod, gubitak supruga/supruge, nezaposlenost, gubitak člana obitelji, zatim težinu, trajanje i broj traumatskih događaja, zloporabu ili zanemarivanje u djetinjstvu i nedostatak obiteljske i socijalne podrške (Ahmed, 2007; Javidi i Yadollahie, 2012; Sandica Andreica i Pop, 2014).

PTSP je odgođena reakcija na proživljeni traumatski događaj čiji je nastanak uvjetovan kompleksnom interakcijom bioloških, psiholoških te socijalnih čimbenika (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i sur., 2020). PTSP predstavlja javnozdravstveni problem jer različiti simptomi koji se javljaju u PTSP-u onemogućuju

normalno socijalno i radno funkcioniranje bolesnih osoba i smanjuju kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji (Bras i sur., 2011).

1.10. NEUROBIOLOŠKI SUSTAVI U PODLOZI PTSP-a

Neurobiološka podloga PTSP-a uključuje promjene različitih neuroendokrinih i neurotransitorskih sustava (Sakellariou i Stefanatou, 2017), te neuroanatomske promjene (Tablice 6,7 i 8).

1.10.1. Neuroendokrina podloga PTSP-a

PTSP se prvenstveno povezuje s neuroendokrinim poremećajima (Tablica 6.), odnosno s promijenjenom aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN), (Fragkaki i sur., 2016; Pivac i sur., 2020; Sherin i Nemeroff, 2011). Neuroendokrini odgovor na stres započinje stimulacijom osi HHN i to u paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa, koja oslobađa kortikotropin oslobađajući hormon (CRH, eng. corticotropin releasing hormone) i arginin vazopresin. CRH utječe na adenotropne stanice adenohipofize i potiče ih na izlučivanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH). ACTH je glavi hormon koji potiče oslobađanje glukokortikoidnih hormona kore nadbubrežne žlijezde, kortizola. U normalnoj situaciji cijela ova kaskada događanja se može inhibirati pomoću mehanizama negativne povratne sprege i na taj se način sustav osi HHN-a vraća u ravnotežu. Kod PTSP-a dolazi do poremećaja u oslobađanju CRH-a, ACTH-a i kortizola te značajnog poremećaja u inhibiciji povećanog oslobađanja hormona putem poremećenog sustava negativne povratne sprege (VanDyke i sur., 2017; Yehuda i sur., 2015). U PTSP-u se smatra da je koncentracija kortizola snižena (VanDyke i sur., 2017; Yehuda i sur., 2015), dok je koncentracija CRH-a povišena (Baker i sur., 1999; Bremner i sur., 1997) i mehanizam negativne sprege poremećen (VanDyke i sur., 2017). Kod PTSP-a se oslobođeni kortizol veže i za svoje mineralokortikoidne receptore ali i glukokortikoidne receptore (Daskalakis i sur., 2015; de Kloet i sur., 2007) i dolazi do smanjene negativne povratne sprege i neravnoteže cijele osi HHN. Radi toga ispitanici s PTSP-om imaju pretjeran i neodmjereni odgovor na uobičajene stresne podražaje, i poremećaje u glukokortikoidnom i CRH funkcioniranju (Osorio i sur., 2017; Pan i sur 2018a; VanDyke i sur., 2017; Yehuda i sur., 2015). To sve dovodi do pretjerane osjetljivosti osi HHN, a s time povezanih i utiskivanja traumatskih sjećanja i nemogućnosti inhibicije strahom izazvanih sjećanja (Osorio i sur., 2017; Yehuda i sur., 2015). Kod vezanja kortizola na glukokortikoidne receptore, taj se kompleks translocira u jezgru i potiče ekspresiju gena u koordinaciji sa stanično specifičnim transkripcijskim koaktivatorima i korepresorima i tako se povećava stimulacija osi HHN. U PTSP-u, varijante gena *FKBP5* (FK506-vezujući protein) utječu na kompleks glukokortikoidnog receptora, smanjuju afinitet kortizola i njihovu

nuklearnu translokaciju i inhibiraju učinke kortizola. Sprječava se negativna povratna sprema i os HHN je stalno pretjerano stimulirana.

Međutim, podatci iz literature nisu jednoznačni te je pokazano da je koncentracija kortizola povišena u hrvatskih ratnih veterana koji su razvili PTSP (Pivac i sur., 1998). S druge strane, pokazano je također da koncentracija kortizola (Savic i sur., 2012) i koncentracija ACTH (Kellner i sur., 2003; Savic i sur., 2012) nije bila promijenjena u ispitanika s PTSP-om prema zdravim kontrolnim ispitanicima. Povišena koncentracija CRH dovodi do pretjerane pobuđenosti u PTSP-u (Bremner i sur., 1997), te poremećenog procesiranja straha, odgovora na traumatske podražaje i strahom izazvanih sjećanja u PTSP-u (Raglan i sur., 2017). Pretpostavlja se da smanjeno oslobađanje kortizola u ispitanika s PTSP-om nastaje radi pretjeranog mehanizma negativne povratne sprege (Yehuda i sur., 2015), koji je povezan s povećanom ekspresijom glukokortikoidnih receptora (Matic i sur., 2013), pojačanom osjetljivošću glukokortikoidnih receptora (Yehuda 2005; Yehuda i sur., 2009; 2015) ali i smanjenom ekspresijom proteina FKBP5. FKBP5 inhibira vezanja liganda za glukokortikoidne receptore i na taj način utječe na njihovu translokaciju (Yehuda i sur., 2009). Osobe oboljele od PTSP-a reagiraju preburno na umjerene podražaje, koji ih podsjećaju na traumu radi sličnosti s traumatskim doživljajem (mogu biti izazvani sa sličnim zvukom, slikama ili mirisom). Intruzivna sjećanja i negativne misli pojačavaju tu povezanost i detalji traumatskog događaja ne blijede kroz vrijeme. Sve to utječe na razvoj PTSP-a (van Zuiden i sur., 2012). Povećano oslobađanje CRH stimulira prvenstveno pro-opiomelanokortin, molekulu iz koje se oslobađaju različiti aktivni peptidi, među ostalima ACTH ali i beta endorfina (VanDyke i sur., 2017; Yehuda i sur., 2015;). CRH potiče oslobađanje beta endorfina u krvi koji suprimiraju bol, ali kontinuirano oslobađanje beta endorfina dovodi do izbjegavanja situacija i misli povezanih s emocionalnom traumom, emocionalnog zatupljivanja, gubitka interesa i emocionalne izolacije od drugih. Ponovno proživljavanje traume dovodi do oslobađanja beta endorfina i ciklus se ponavlja, a sve to dovodi do izbjegavanja i zatupljivanja, simptoma karakterističnih za PTSP. Budući da os HHN modulira odgovore na akutne ili prolongirane stresove i traume, poremećaj na bilo kojoj razini HHN osi (bez obzira radi li se o aktivaciji ili supresiji) će izazvati kaskadu događaja, smanjenje hipokampalnog volumena i poremetiti regulatorne mehanizme koji posreduju u odgovoru na traumu i stres, poremetiti kognitivne procese, i na taj način doprinijeti razvoju simptoma u PTSP-u.

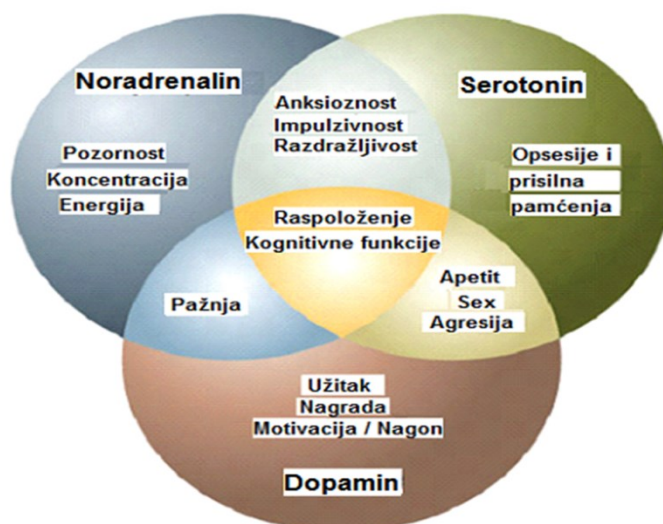
PTSP je povezan s promjenama osi hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda (Toloza i sur., 2020). Najnovija meta-analiza je pokazala da ispitanici s PTSP-om imaju povišene vrijednosti slobodnog T_3 prema kontrolnim ispitanicima, no nisu utvrđene razlike u vrijednostima TSH, slobodnog T_4 ili ukupnog T_4 između skupina; no kod veterana s borbenim PTSP-om, utvrđene su više koncentracije slobodnog i

ukupnog T₃ prema kontrolnim ispitanicima (Toloza i sur., 2020). Ti podatci upućuju na poremećaje tireoidne funkcije u PTSP-u (Tablica 6).

1.10.2. Neurotransmitorski poremećaji u PTSP-u

Nadalje, dolazi do poremećaja u funkcioniranju neurotransmitorskih sustava kao što su serotonin, dopamin, noradrenalin (Slika 1, Tablica 6), GABA i neurotrofini, posebice moždani neurotrofni čimbenik ili BDNF (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pan i sur., 2018A,2018B; Sherin i Nemeroff, 2011). Uz poremećaje tih sustava, pretpostavlja se da su za nastanak PTSP-a odgovorni i određeni polimorfizmi gena koji kontroliraju aktivnost proteina uključenih u sintezu, djelovanje ili razgradnju serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA-e, BDNF-a, glutamata, te receptora za hormone osi HHN i drugih (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i sur., 2020; Wilker i sur., 2018). Premda je točna biološka podloga PTSP-a još uvijek nejasna, smatra se da su neurotransmitori serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) i dopamin ključni za razvoj PTSP simptoma, budući da 5-HT nadzire ponašanje, emocije, učenje i pamćenje (Meneses i Liy-Salmeron, 2012), a dopamin motivaciju, procese nagrađivanja, ovisnosti, učenje izazvano strahom i anksioznost (Lee i sur., 2016), sve procese koji su promijenjeni u PTSP-u (Slika 1). Neurobiološke promjene u PTSP-u su prikazane u Tablici 6 (Sherin i Nemeroff, 2011).

Od neurotransmitorskih sustava su u PTSP-u prvenstveno promijenjeni dopamin, 5-HT i noradrenalin (Slika 1, Tablica 6). Naime, svi ti sustavi imaju uloge u funkcijama i ponašanjima, ali i simptomima koji su promijenjeni u PTSP-u. Noradrenalin, 5-HT i dopamin se preklapaju u nadzoru raspoloženja i kognitivnih funkcija, dok se 5-HT i noradrenalin preklapaju u regulaciji anksioznosti, impulzivnosti i razdražljivosti; noradrenalin i dopamin se preklapaju u regulaciji pažnje, a 5-HT i dopamin u regulaciji funkcija kao što su apetit, seksualnih funkcija i agresije.



Slika 1. Shematski prikaz preklapanja učinaka noradrenalina, serotonina i dopamina te simptoma i funkcija koje oni nadziru a koji su promijenjeni u PTSP-u

1.10.2.1. Serotonin u PTSP-u

Serotonin (5-HT) je neurotransmitter koji nadzire brojne funkcije i ponašanja koja su narušena u PTSP-u (Slika 1, Tablica 6). Brojni nalazi upućuju da je središnji 5-HT, radi toga što utječe na ponašanje, emocije, procese spavanja, učenje i pamćenje, te agresiju i ljutnju, važan za razvoj PTSP-a (Meneses i Liy-Salmeron, 2012) Serotonin regulira i seksualne funkcije, anksioznost, pobudljivost, impulzivnost, agresivnost (Lucki, 1998); a veliki broj tih funkcija i ponašanja je promijenjen u PTSP-u (Michopoulos i sur., 2015; Southwick i sur., 1997). Uzlazni serotonergički putevi koji potiču iz dorzalnih jezgara rafe, inerviraju amigdalnu i frontalni korteks te olakšavaju kondicioniranje strahom. Serotonergički neuroni iz dorzalnih rafa jezgara i periventrikularnih regija inhibiraju reakciju bijega ili borbe na prijeteću opasnost. Serotonergički neuroni koji potiču iz medijalnih jezgara rafe prema dorzalnemu hipokampusu pojačavaju otpornost na različite kronične stresove. Serotonin može inhibirati noradrenergičke neurone u lokus ceruleus. Serotonergički završetci iz dorzalnih jezgara rafe i noradrenergički završetci iz lokus ceruleusa inerviraju amigdalnu i tu posreduju u odgovorima na strah. Postoji klinička sličnost PTSP-a i drugih psihijatrijskih poremećaja povezanih s promjenama u funkcioniranju 5-HT-a. Osim toga, važnu ulogu u liječenju PTSP-a imaju lijekovi koji moduliraju aktivnost 5-HT-a, a to su SIPSS-i, TCA, i MAO inhibitori. Smatra se da je koncentracija 5-HT-a smanjena u PTSP-u, a ona dovodi do poremećene dinamike između amigdale i hipokampusu, izaziva anksiolitičke učinke, povećava pobudljivost, trzajni odgovor, impulzivnost i utiskivanje strahom izazvanih sjećanja, te kognitivno urušavanje (Michopoulos i sur. 2015; Southwick i sur., 1997). Koncentraciju i funkciju 5-HT-a u sinapsi regulira protein serotoninski transporter (5-HTT ili SERT). Taj protein blokira djelovanje 5-HT-a u sinapsi jer ga aktivnim unosom vraća u presinaptički živčani završetak i radi toga dokida njegovo djelovanje. Njegova je

ekspresija smanjena u amigdali kod ispitanika s PTSP-om (Murrrough i sur., 2011). Serotonin je važan u nadzoru neprijateljstva i agresivnog ponašanja, simptoma koji se često javljaju u PTSP-u, i nedavna je meta-analiza koja je uključila preko 6500 ispitanika potvrdila inverzan značajan odnos između 5-HT-a i agresije, ljutnje i hostilnosti (Duke i sur., 2013).

1.10.2.2. Dopamin u PTSP-u

Budući da dopamin utječe na formiranje sjećanja, pobudljivost, te na kognitivne funkcije kao što su učenje, te na procese koji moduliraju kondicioniranje strahom (Aubry i sur. 2016), smatra se da je radi toga dopamin važan za razvoj PTSP-a kojeg karakteriziraju emocionalna otupjelost i anhedonija ali i pojačane agresije (Nedic Erjavec i sur., 2020; Yehuda i sur., 1992). PTSP je povezan s promjenama u dopaminom moduliranoj transmisiji (Glover i sur., 2003; Hamner i Diamond, 1993). U prilog tome govore nalazi o povećanoj razini dopamina u prefrontalnom korteksu (Finlay i sur., 1995). Povišena koncentracija dopamina je pronađena i u plazmi (Hamner i Diamond, 1993; Hamner i sur., 1993) i urinu (Glover i sur., 2003; Yehuda i sur., 1992) ispitanika s PTSP-om. Povećano oslobađanje dopamina utječe na kondicioniranje strahom putem mezolimbickog sustava, pobuđuje uzbuđenost, odgovor trzajem, povećava kodiranje strahom izazvanih sjećanja, ubrzava srčane otkucaje i krvni tlak. To su sve simptomi koji se javljaju u PTSP-u.

S druge strane, postoje i oprečni rezultati jer je utvrđeno da je aktivnost enzima dopamin-beta hidroksilaze (koji katalizira konverziju dopamina u noradrenalin) snižena u hrvatskih veterana s PTSP-om prema veteranima koji su bili izloženi istom traumatskom borbenom iskustvu ali nisu razvili PTSP (Mustapic i sur., 2007). Također, nisu utvrđene značajne razlike između koncentracije dopamina između ispitanika s PTSP-om i kontrolnih ispitanika (Pan i sur. 2018b). Budući da je koncentraciju dopamina u plazmi ili krvi teško odrediti jer se brzo razgrađuje, istražuju se enzimi koji razgrađuju dopamin, a to su osim spomenute dopamin-beta-hidroksilaze također i enzimi monoaminooksidaza tipa A i B (MAO) i enzim katehol-o-metil-transferaza (COMT), kao mogući biomarkeri PTSP-a (Nedic Erjavec i sur., 2020), Slika 1, Tablica 6.

Tablica 6. Promjene neuroendokrinih i neurotransitorskih sustava u PTSP-u (modificirano prema Sherin i Nemeroff, 2011)

Sustav	Promjena	Učinak
Neuroendokrini sustavi		
Os HHN	Hipokortizolemija	disinhibicija CRH/NA i povećava odgovor na stres; izaziva abnormalno procesiranje stresa i procesiranja straha;
	Dugotrajno povećano oslobađanje CRH	smanjuje odgovor ACTH na stimulaciju s CRH; promovira atrofiju hipokampusa;
Os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda	Abnormalni omjer T ₃ : T ₄	povećava subjektivno anksioznost; povećano oslobađanje T ₃ i povećano oslobađanje T ₄ ; pozitivno povezani s hiperpobuđenošću
Neurotransmitori		
Kateholamini: dopamin i noradrenalin	Povećane razine dopamina	interferiraju s kondicioniranjem straha u mezolimbickom sustavu;
	Povećana razina i aktivnost noradrenalina	povećana pobudljivost, odgovor trzajem, povećano kodiranje stresom izazvanih sjećanja; povećani puls, krvni tlak, i odgovor na sjećanja/traumatska/
Serotonin	Smanjena koncentracija 5-HT-a u jezgrama rafe: dorzalne, medijalne, dorzo-medijalne	poremećena dinamika između amigdala i hipokampusa; utječe na anksiolitičke učinke; povećava pobudljivost, trzajni odgovor, impulzivnost i utiskivanje strahom izazvanih sjećanja;

Kratice: ACTH=adrenokortikotropni hormon; CRH=kortikotropin oslobađajući hormon; HHN=hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda; NA=noradrenalin; T₃=trijodtironin; T₄=tiroksin; TSH=tireotropin; 5-HT=serotonin.

1.10.2.3. Noradrenalin u PTSP-u

Ulogu noradrenalina u PTSP-u je važna (Nedic Erjavec i sur., 2020) jer taj neurotransmitor sudjeluje u aktivaciji simpatikusa te izaziva odgovor organizma na stres koji može biti bijeg ili borba, a noradrenalin također i utječe na pozornost, koncentraciju, energiju, pažnju i procese pamćenja (Slika 1, Tablica 6).

Noradrenalin je važan za pobuđenost, odgovor na stres, orijentaciju prema novim podražajima, selektivnu pažnju, podražaje vezane za strah i traumu, sjećanje, i utiskivanje strahom izazvanih sjećanja (Southwick i sur., 1999). Osim toga lijekovi koji djeluju na alfa-2 adrenergičke receptore, kloidin i johimbin, kao i TCA i MAO inhibitori, su djelotvorni u liječenju PTSP-a (Southwick i sur., 1999). Noradrenalin uz CRH potiče stimulaciju osi HHN, a sve to rezultira pojavom anksioznosti, pojačanom pobudljivošću, hipervigilantom te utiskivanjem strahom izazvanih sjećanja vezanih za traumu (Newport i Nemeroff, 2000). Hiperaktivni noradrenergički i CRH sustavi mogu dovesti to pojačanog odgovora na traumatski doživljaj i izazvati kaskadu događanja (kondicioniranje strahom i formiranje sjećanja) koji povećavaju rizik za razvoj PTSP-a. Poremećeno oslobađanje CRH i noradrenalina povećava odgovor na stres, te izaziva abnormalno procesiranje stresa i procesiranja straha. Kod ispitanika s PTSP-om su pronađene povećane koncentracije noradrenalina u CSF-u (Geraciotti i sur., 2001), plazmi (Liberzon i sur., 1999) i urinu (Yehuda i sur., 1992). Povećana razina noradrenalina izaziva povećanu pobudljivost, odgovor trzajem, povećano kodiranje stresom izazvanih sjećanja, ali utječe i na somatske simptome kao što je povećani puls i krvni tlak, sve simptome koje prate PTSP.

1.10.2.4. GABA i glutamat u PTSP-u

Simptomi PTSP-a su povezani s promjenama u funkcioniranju GABA-e i glutamata (Charney, 2004; Hageman i sur., 2001; Vaiva i sur., 2004). Oba neurotransmitora, sa svojim inhibicijskim (GABA-om) i ekscitacijskim (glutamatom) učincima, su povezani sa živčanom funkcijom općenito te s pamćenjem i kodiranjem emocionalnog i strahom izazvanog pamćenja (Corcoran i Maren, 2001). Smanjena aktivnost GABA-e pojačava anksioznost dok povećana aktivnost glutamata povećava derealizaciju i disocijativne simptome (Tablica 7). Osim navedenog, povećana aktivnost glutamata izaziva neurotoksičnost što je podloga za neurodegenerativne bolesti (Meyerhoff i sur., 2014). Ispitanici s PTSP-om imaju povećan rizik za razvoj neurodegenerativnih bolesti, kao što su demencije i ubrzano starenje, te kognitivno urušavanje (Wolf i sur., 2016). Snižene koncentracije GABA-e povećavaju rizik za razvoj PTSP-a (Vaiva i sur., 2004), te za teže oblike insomnije, depresivnosti i anksioznosti i jače izraženim simptomima pobudljivosti (Meyerhoff i sur., 2014). S druge strane, povećane koncentracije glutamata bile su povezane s jače izraženom insomnijom (Meyerhoff i sur., 2014).

1.10.3. Neuropeptidi u PTSP-u

1.10.3.1. Neuropeptid Y i PTSP

Uloga neuropeptida Y se povezuje s njegovim učincima u anksioznosti, osjetu boli (Britton i sur., 2000), no on utječe i na odnos CRH i noradrenalina i uključen je u odgovor na stres (Tablica 7). Utvrđena je

povezanost između nižih koncentracija neuropeptida Y u CSF-u i težih simptoma PTSP-a (Sah i sur., 2009). S druge strane, veterani s povišenom koncentracijom neuropeptida Y imaju bolje odgovore na stres a to rezultira boljim rezultatima za vrijeme treninga (Morgan i sur., 2002).

1.10.3.2. Beta endorfini i PTSP

Opioidni sustav je uključen u razvoj PTSP-a. Nakon stimulacije s CRH-om, molekula proopiomelanokortina se cijepa i među ostalim peptidima nastaje beta-endorfin, iz kojeg opet cijepanjem uz pomoć enzima L-katepsina nastaju beta-endorfini (Merenlender-Wagner i sur., 2009). Smatra se da u PTSP-u postoji značajno povišen središnji opioidni tonus, koji izaziva pojačano oslobađanje endogenih opioida u CSF-u i plazmu (Elman i sur., 2018). Ti procesi dovode do hipersenzitivnosti SŽS-a posebno na bolne podražaje, vjerojatno putem glutamatergične neurotransmisije (Elman i sur., 2018). Uz to su povišene razine beta-endorfina odgovorne za obamrlost, stresom izazvanu analgeziju i disocijaciju (Tablica 7).

1.10.3.3. BDNF i PTSP

Moždani neurotrofni čimbenik ili BDNF (Tablica 7) je važan neurotrofni čimbenik koji potiče rast i preživljavanje neurona, sudjeluje u regeneraciji neurona, utječe na transmisiju, važan je za kognitivne funkcije i odgovor na stres (Bothwell, 2014). U ispitanika s PTSP-om su pronađene snižene koncentracije BDNF-a u plazmi i serumu prema ispitanicima koji nisu bili izloženi traumi (Dell Oso i sur., 2009; Stratta i sur., 2016; Yang i sur., 2015). Osim tih studija postoje i oprečni podatci gdje su ispitanici s PTSP-om imali povišenu koncentraciju BDNF-a prema ispitanicima bez PTSP-a (Blessing i sur., 2017; Hauck i sur., 2010; Matsuoka i sur., 2013), ili se BDNF u plazmi nije razlikovao između ispitanika sa i bez PTSP-a (Su i sur., 2015; van den Heuvel i sur., 2016). Međutim, meta-analiza nije potvrdila značajnu povezanost BDNF-a i PTSP-a (Suliman i sur., 2013).

Tablica 7. Promjene aminokiselinskih neurotransmitora i neuropeptida u PTSP-u (modificirano prema Sherin i Nemeroff, 2011)

Sustav	Promjena	Učinak
Neurotransmitori		
Aminokiselinski neurotransmitori	smanjena aktivnost GABA-e	izaziva anksioznost
	povećana aktivnost glutamata	Povećava derealizaciju i disocijaciju;
Peptidi		
NPY	smanjena koncentracija neuropeptida Y	utječe na odnos CRH/noradrenalina i povećava odgovor na stres;
Beta-endorfini	povećana koncentracija beta endorfina	pojačava obamrlost, stresom izazvanu analgeziju i disocijaciju
BDNF	Smanjena koncentracija BDNF-a	izaziva apoptozu, poremećaj neurotransmisije, urušavanje kognicije

Kratice: BDNF=moždani neurotrofni čimbenik; CRH= kortikotropin olobađajući hormon; GABA=gama aminomaslačna kiselina; NPY=neuropeptid Y

1.10.4. Neuroanatomske promjene u PTSP-u

Osim neuroendokrinih i neurotransmitorskih sustava, postoje i određene neuroanatomske promjene i promjene u neuronskim mrežama koje doprinose razvoju PTSP-a (Tablica 8). Od neuroanatomskih regija su prvenstveno uključene regije koje sudjeluju u odgovoru na stres i emocionalne podražaje i procesiranje takvih emocionalnih, stresnih i strahom izazvanih podražaja. U ispitanika s PTSP-om je pronađen smanjeni volumen hipokampusa, a to je regija koja je uključena u ekstinkciju strahom izazvanih sjećanja, odgovor na stres i deklarativno sjećanje. Smatra se da važnu ulogu ima povećano oslobađanje kortizola koje utječe na smanjenu neurogenezu i na taj način oštećuje hipokampalne neurone, no ti podatci nisu jasni.

Druga regija koja je značajno povezana s PTSP-om je amigdala, koja ima ključnu ulogu u emocionalnom procesiranju i procesiranju strahom izazvanih odgovora. Čini se da su u te odgovore posredovane iz amigdale, uključen glutamatergični sustav koji pomoću svojih NMDA receptora konsolidira traumatsko sjećanje i kada je osoba ponovo izložena podsjetnicima na traumu, odgovor na strah se potencira. Nadalje, vrlo su važne regije za razvoj PTSP-a dijelovi korteksa, i to medijalni prefrontalni korteks, koji je povezan s amigdalom i inhibira stresne odgovore i emocionalne odgovore na različite podražaje. On je i glavna regija koja nadzire ekstinkciju strahom utisnutih sjećanja, i kod

ispitanika s PTSP-om je pronađen smanjeni volumen prefrontalnog korteksa koji je odgovoran za smanjenu inhibiciju reakcija na traumu i strah. Osim te regije su još uključeni i anteriorni cingularni korteks čiji smanjeni volumen dovodi do poremećaja ekstinkcije strahom izazvanih sjećanja i sensorno-motorni korteks čija povećana aktivacija dovodi do pretjerane pobuđenost kod izlaganja traumatskim podražajima.

Tablica 8. Neuroanatomske promjene u PTSP-u (modificirano prema Prasad i sur., 2019)

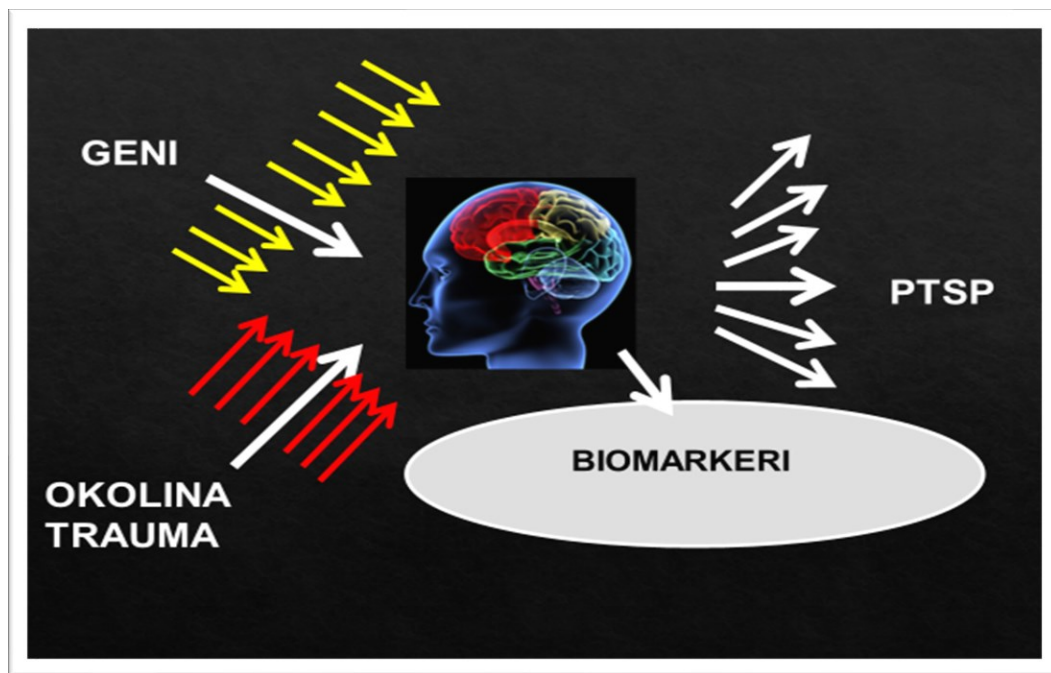
Regija mozga	Promjena	Promjena fiziološke funkcije i ponašanja
Hipokampus	Smanjeni volumen i smanjena plastičnost	Pojačana aktivacija; nemogućnost inhibicije stresnog odgovora; defekti u verbalnom pamćenju; poremećaj ekstinkcije straha; nedostatak diskriminacije između sigurnih i nesigurnih podražaja
Amigdala	Povećana aktivnost	Hiper-pojačani odgovor na stresne podražaje ali također i na neutralne podražaje
Medijalni prefrontalni korteks (mPFC)	Smanjeni volume PFC, ACC i OFC koreliran sa težinom simptoma	Smanjena mogućnost PFC da inhibira stresne odgovore, smanjene emocionalne reakcije modulirane putem OFC i ACC (otupljivanje)
Anteriorni cingularni korteks (ACC)	Slabije funkcioniranje	Smanjena tjelesna svjesnost i integracija tjelesnih funkcija
Sensorno-motorni korteks	Povećana reaktivnost	Pretjerana pobuđenost kod izlaganja traumatskim podražajima

Kratice: ACC= Anteriorni cingularni korteks; PFC=prefrontalni korteks; OFC=orbitofrontalni korteks.

1.11. BIOMARKERI PTSP-a

Biomarkeri su biološka svojstva koja se mogu upotrijebiti kako bi se odredila prisutnost ili napredovanje bolesti ili učinka liječenja (Zhang i sur., 2009; Boksa, 2013). Biomarker je karakteristika koja je objektivno mjerljiva i procijenjena kao indikator normalnog biološkog procesa, patogenog procesa ili farmakološkog odgovora na terapiju (NIH Biomarker Definitions Working Group, 2001). Prema Zhangu

i suradnicima (2009), biomarkeri mogu biti markeri prirodnog tijeka bolesti (koreliraju longitudinalno s poznatim kliničkim pokazateljima), mogu uputiti na učinak terapijske intervencije sukladno njenom mehanizmu djelovanja ili imati svrhu da zamijeni kliničko određivanje finalnog ishoda; očekuje se da predvidi kliničku korist na bazi epidemioloških, terapijskih, patofizioloških ili drugih znanstvenih dokaza; te markeri rizika, koji se mogu kvantitativno izmjeriti u subjekata pod rizikom i služe identifikaciji grupacija kod kojih treba provesti prevenciju.



Slika 2. Čimbenici odgovorni za razvoj PTSP-a

Biomarkeri su usko vezani za biološke karakteristike bolesti, tj. za neurobiološke endofenotipove, i trebaju se koristiti za probir i imati analitičku i kliničku validaciju. Biomarkeri trebaju biti neinvazivne i objektivne mjere dijagnoze, liječenja ili prognoze bolesti (Nicolac Perkovic i sur., 2017), koji predstavljaju pomoć u dijagnosticiranju, prognozi, terapiji i otkrivanju nuspojava bolesti (Pivac, 2019). Oni moraju biti lako dostupni, iz sline, krvi, urina ili cerebrospinalne tekućine (Nedic Erjavec i sur., 2021). U psihijatrijskim bolestima je posebno važno pronaći biomarkere psihijatrijskih poremećaja, jer se dijagnostički postupci temelje na procjeni simptoma, a za sada ne postoje objektivni, validirani, efikasni i specifični pokazatelji bolesti. U biomarkere PTSP-a su u početku izlistani hormoni vezani za os HHN (CRH, ACTH, kortizol), gluko- i mineralo-kortikoidni receptori, FKBP5; i poremećen odgovor na supresiju pomoću deksametazona ili kombinacije CRH/deksametazona, biomarkeri imunog sustava (C-reaktivni protein /CRP/), citokini: interleukin 6 /IL-6/, interferon- γ), (Kao i sur., 2015; Konjevod i sur., 2019; Nedic Erjavec i sur., 2018; Olff i van Zuiden, 2017; VanDyke i sur., 2017) i kemokini (Zhang i sur.,

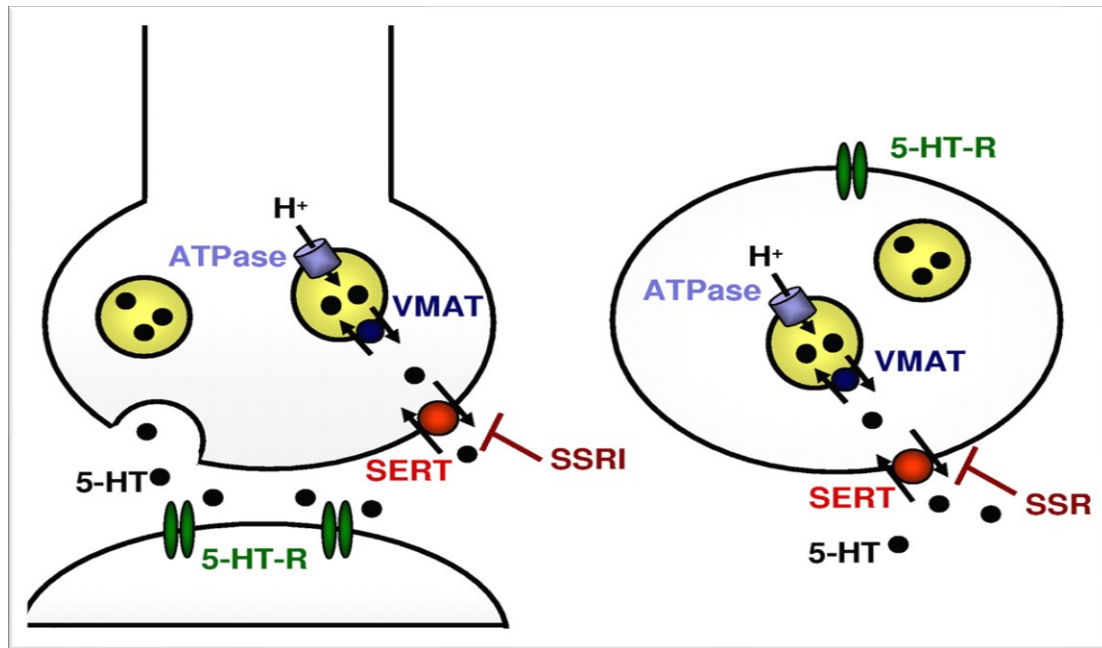
2020). Također, u biomarkere PTSP-a ulaze i koncentracija BDNF-a, GABA-e, adrenalina, noradrenalina, faktora nekroze tumora alfa, prirođeno ubilačke stanice, T pomoćne stanice, i genske varijante za SERT, dopaminski transporter, rRNA, te apolipoprotein E (Prasad i sur., 2019). U početku su izlistani potencijalni biomarkeri PTSP-a (Zhang i sur., 2009); te među njima istaknuti metaboliti i receptori za 5-HT, dopamin, te biomarkeri vezani za promjene ponašanja (bihevioralni biomarkeri), biomarkeri dostupni iz krvi ispitanika, a u današnje vrijeme se traga za panelom biomarkera ili skupnim („omics“) biomarkerima vezanim za metode s visokom protočnošću (Konjevod i sur., 2019; Nedic Erjavec i sur., 2018; 2020; Pivac, 2019; Pivac i sur., 2020; Tudor i sur., 2019). Biomarkeri predstavljaju novi pristup implementaciji personalizirane medicine u kliničkoj praksi (Bravo-Merodio i sur., 2019).

Prvi predloženi potencijalni biomarkeri PTSP-a bili su prema Zhangu i suradnicima (2009) T- stanični fenotipovi, endotelijalna disfunkcija, brzina sedimentacije eritrocita, broj bijelih krvnih zrnaca, koncentracija kortizola/dehidroepiandrosteron sulfat, interleukina-2 i interleukina-8, koncentracija 5-HT-a i aktivnost MAO-B u trombocitima, ekspresija glukokortikoidnih receptora u limfocitima, razine GABA-e u plazmi, S-100B, koncentracija CRP-a, dopamina iz urina, tiroidnih hormona, neopterina, interleukina iz plazme i CSF-a, latencija REM-a, prosječni broj otkucaja srca nakon izlaganja seriji iznenadnih, visokih tonova, trzajni odgovori. Budući da je PTSP psihijatrijski poremećaj čija se dijagnoza temelji na prisustvu određenih simptoma koji se javljaju 30 ili više dana nakon izloženosti traumi, i u svim klasifikacijama mentalnih poremećaja (DSM-5 ili MKB-10) dijagnostički postupci se ne temelje na biološkoj podlozi nego na prisutnosti simptoma. Nacionalni institut za mentalno zdravlje (NIMH) je predložio istraživačke domene kriterija (eng. Research Domain Criteria /RDoC/) kako bi se nadišle tradicionalne dijagnostičke kategorije i prebacio fokus na trans-dijagnostičke mehanizme (Insel, 2003). PTSP se sastoji od 4 klastera simptoma koji uključuju različite simptome, a oni su svi povezani s različitim biološkim, psihološkim, socijalnim i neurološkim funkcijama koje su promijenjene u PTSP-u (Lehrner i Yehuda, 2014; Pivac i sur., 2020). U veterana je PTSP izazvan borbenim iskustvom često teže kliničke slike, jače izraženim simptomima, pretjeranom pobudljivošću i intruzijama (Guina i sur., 2018). Upravo radi složenosti poremećaja raznih bioloških sustava, za sada ne postoje specifični i validirani biomarkeri PTSP-a (Konjevod i sur., 2019; Pivac i sur., 2020). Posebice u ratnih veterana, vrlo je važno unaprijed otkriti lako dostupne, validirane i specifične biomarkere jer se oni mogu upotrijebiti u razlikovanju ispitanika koji su vulnerabilni ili rezilijentni za razvoj PTSP-a (Nedic Erjavec i sur., 2018; 2020; Pivac i sur., 2020). Biomarkeri svakako trebaju pružiti uvid u patogenezu PTSP-a ili za ciljane intervencije. Predloženi su i „bio-definirani markeri“ za PTSP koji bi uključivali tzv. „os biomarkera“, koji bi odredili odnos između različitih biomarkera koji su u korelaciji sa bihevioralnim promjenama koje se manifestiraju u PTSP-u, budući da PTSP dijeli neke simptome i vjerojatno neurobiološke promjene s drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su depresija, anksiozni poremećaji i suicidalno

ponašanje (Pinna, 2018). Smatra se da bi takva kombinacija biomarkera pružila uvid u točniju dijagnozu ili predvidjela odgovor na liječenje (Pinna, 2018).

1.11.1. Trombocitni pokazatelji u PTSP-u

Trombociti su djelomičan ali validan i lako dostupan model središnjeg 5-HT sustava i koriste se za istraživanja psihijatrijskih poremećaja (Camacho i Dimsdale, 2000; Ehrlich i Humpel, 2012; Stahl, 1985; Yubero-Lahoz i sur., 2013). Slični patološki procesi se mogu utvrditi u trombocitima i u neuronima u različitim neuropsihijatrijskim poremećajima (Asor i Ben-Shachar, 2012). Određene sastavnice središnjeg 5-HT sustava su prisutne i u trombocitima: MAO-B i serotoninški transporter (SERT) koji regulira koncentraciju 5-HT u neuronima i u krvi, te 5HT2A receptor (Camacho i Dimsdale, 2000), Slika 3. U trombocitima se vrši unos (preko SERT-a i pasivan), skladištenje u gustim granulama i oslobađanje 5-HT i njegovo djelovanje a to su aktivacija i agregacija trombocita, i procesi zgrušavanja krvi (Moreno i sur., 2005). SERT je transmembranski protein koji i u trombocitima u drugim perifernim tkivima (prvenstveno u enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog trakta, endotelnim stanicama pluća, placenti, limfocitima, nadbubrežnoj žlijezdi) ali i u serotonergičkim neuronima u SŽS-u posreduje u aktivnom transport 5-HT-a preko stanične membrane putem mehanizama ovisnih o Na^+/Cl^- . Uz 5-HT, i dopamin je uključen u nadzor motivacije, procese nagrađivanja, ovisnosti, učenje izazvane strahom i anksioznost (Lee i sur., 2016; Pivac i sur., 2006 knjiga), sve procese koji su promijenjeni u PTSP-u. Budući da oba sustava, 5-HT i dopamin, čije se sastavnica (enzim MAO-B) može odrediti u trombocitima, važni u nadzoru ponašanje, raspoloženja, motivacije, pamćenja, sjećanja, sustava nagrađivanja, emocija, učenje, anksioznosti, ljutnje, agresije, a to su sve procesi i ponašanja promijenjeni u PTSP-u, istraživanja perifernih markera kao što je aktivnost trombocitne MAO-B može ponuditi uvid u istraživanje uloge 5-HT-a i dopamina u razvoju PTSP-a.



NEURON

TROMBOCIT

Kratice: 5-HT= 5-hidroksitriptamin (serotonin); 5-HT-R=serotoninski receptor; SERT=serotoninski transporter; SSRI=selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; H⁺=vodik; VMAT= vezikularni monoaminski transporter; ATP= adozin trifosfat

Slika 3. Neuron i trombocit: slične sastavnice 5-HT sustava (neuron lijevo, trombocit desno)

1.11.1.1. MAO-B i PTSP

U svrhu otkrivanja biološke podloge PTSP-a i predviđanja nastanka i razvoja različitih simptoma koji ga prate, istražuju se validni periferni biomarkeri koji će iz lako dostupnih humanih uzoraka (npr. krvi) ponuditi pokazatelje tih promjena (Pivac i Ramsey, 2016; Pivac, 2019). Kao periferni pokazatelji se koriste hormoni, enzimi, metaboliti, proteini, citokini, lipidi, analiti, glikani, no postoji mnoštvo različitih čimbenika koji utječu na njihovu koncentraciju i/ili aktivnost (Konjevod i sur., 2019; 2020; Nedic Erjavec i sur., 2018; 2020; Pivac, 2019; Pivac i sur., 2020; Tudor i sur., 2019).

Izoenzimi monoaminooksidaze (MAO) tipa A i tipa B razgrađuju serotonin, noradrenalin i adrenalin (prvenstveno MAO-A) i β-feniletilamin i benzilamin (prvenstveno MAO-B), dok oba tipa razgrađuju dopamin, triptamin, tiramin, 2-feniletilamin, oktopamin i 3-jodotironamin (Bortolato i Shih, 2011). Monoaminooksidaze su enzimi lokalizirani na vanjskoj membrani mitohondrija koji sadrže flavin-adenozin-dinukleotid i koji pomoću oksidativne deaminacije razgrađuju monoaminske neurotransmitore, neuromodule i hormone (Bortolato i Shih, 2011; Orelan, 2004). Izoenzimi MAO-A i MAO-B se razlikuju prema substratima, inhibitorima, imunološkim svojstvima, molekularnoj težini i lokalizaciji (Bortolato i Shih, 2011). Međutim, oni su oba jako slični i ljudski MAO-A i MAO-B se

sastoje od 527 odnosno 520 aminokiselina i 70% su homologni u sekvenci aminokiselina (Chen i Shih, 1998). Iako u SŽS-u serotonergički i histaminergički neroni i glia stanice sadrže najviše MAO-B tipa, dok dopaminergički i noradrenergički neuroni sadrže najviše MAO-A tipa (Chen i Shih, 1998), u tkivima u kojima nedostaje jedan podtip, drugi preuzima njegovu ulogu (Bortolato i Shih, 2011). Na periferiji je MAO-A podtip smješten prvenstveno u jetri, gastrointestinalnom traktu, fibroblastima i placenti, dok je MAO-B tip specifično lokaliziran u trombocitima i limfocitima (Bortolato i Shih, 2011). Oba izoenzima sudjeluju u nadzoru raspoloženja, emocija i ponašanja (Edmondson i sur., 2009). Promijenjena periferna aktivnost tog enzima u trombocitima, aktivnost MAO-B, se dugo smatra da upućuje na različite crte ličnosti i promijenjena ponašanja kao što su traženje senzacija i uzbuđenja, impulzivna, agresivna, rizična, antisocijalna, neprijateljska i nasilnička ponašanja, ekstroverzija (Harro i sur., 2004; Kiive i sur., 2002; Orelan i Hallman, 1995; Orelan, 2004; Ruchkin i sur., 2005; Shih i sur., 2011; Stalenheim, 2004). Međutim, taj odnos nije jednoznačan pa su utvrđene i povišena i snižena aktivnost MAO-B u trombocitima kod tih poremećenih ponašanja, upućujući da taj odnos nije niti jednostavan niti linearan (Paaver i sur., 2006; Schalling i sur., 1987).

Aktivnost MAO-B u trombocitima se istražuje kao periferni pokazatelj određenih poremećaja te posebice poremećenog tj. agresivnog ponašanja (Nikolac Perkovic i sur., 2016; Svob Strac i sur., 2016). Istraživanja na hrvatskim ispitanicima su potvrdila promjene i to porast aktivnosti MAO-B u trombocitima kod ispitanika s kroničnim alkoholizmom (Nedic Erjavec i sur., 2014), te u agitiranih pacijenata s poremećajem ponašanja i pacijenata sa shizofrenijom (Nikolac Perkovic i sur., 2016) ali i kod mlađih adolescenata smještenih u popravne domove, bez obzira na dijagnozu (Podobnik i sur., 2020) prema odgovarajućim kontrolnim ispitanicima.

Podatci o aktivnosti MAO-B u PTSP-u nisu jednoznačni. Nije utvrđena značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između hrvatskih veterana sa ili bez PTSP-a i ratnih veterana kada je bio uključen manji broj ispitanika (Pivac i sur., 2002). Suprotno tome, kada su skupine povećane, pokazano je da je aktivnost MAO-B u trombocitima povišena u hrvatskih veterana s PTSP-om u odnosu na veterane bez PTSP-a ili na kontrolne ispitanike (Pivac i sur., 2007). Pretpostavlja se da u stresu povišena razina glukokortikoidnih hormona povećava aktivnost MAO-B putem mitohondrijske lipidne peroksidacije i moduliranja ekspresije MAO-B, dok povećana aktivnost MAO dovodi do smanjenja monoaminske neurotransmisije (Tseilikman i sur., 2019). S druge strane, kod vrlo malog broja izraelskih veterana utvrđena je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima prema kontrolnim ispitanicima (Davidson i sur., 1985). Trombocitna aktivnost MAO-B bila je promijenjena između pušača i nepušača s PTSP-om (Pivac i sur., 2006; 2007), i ovisila je o simptomima u PTSP-u (Svob Strac i sur., 2016). Naime, povišena

vrijednost MAO-B povezana je s prisustvom psihotičnih simptoma u PTSP-u (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016).

Aktivnost MAO-B ovisi o velikom broju čimbenika. To je prvenstveno pušenje koje snižava aktivnost MAO-B (Berlin i Anthenelli, 2001; Orelanđ, 2004; Pivac i sur., 2006; 2007; Svob Strac i sur., 2016). Nadalje, ženski spol je odgovoran za više vrijednosti MAO-B u trombocitima (Nedic Erjavec i sur., 2014). Uz to etnicitet (Orelanđ, 2004) ali i različiti lijekovi (Orelanđ, 2004), prvenstveno MAO inhibitori (Orelanđ, 2004), ali i antipsihotici kao haloperidol (Meszaros i sur., 1998), klozapin (Ertugrul i sur., 2007), antidepresivi (Pivac i sur., 2003) i lamotrigin (Muck-Seler i sur., 2008) mijenjaju aktivnost MAO-B u trombocitima.

Podatci o aktivnosti MAO-B u PTSP-u iz literature su neujednačeni i najvećim dijelom dobiveni na manjem broju ispitanika. Radi toga će ova studija uključiti velik broj ispitanika (N=1053) hrvatskog porijekla, muškog spola, i to veterane s PTSP-om, veterane sa borbenim iskustvom ali koji nisu razvili PTSP i zdrave ispitanike, i provjeriti povezanosti perifernog markera, trombocitne MAO-B i simptoma te PTSP-a i kliničkih simptoma koji se javljaju u PTSP-u.

1.11.1.2. Trombocitni serotonin i PTSP

Serotonin je neurotransmiter koji u SŽS-u posreduje živčanoj aktivnosti te je na taj način uključen u nadzor različitih sistemskih i celularnih funkcija, i djeluje i kao prekursor kod sinteze metatonina u pinealnoj žlijezdi. Promjene koncentracije 5-HT-a dovode do različitih neuropsihijatrijskih poremećaja (Mammadova-Bach i sur., 2017; Muck Seler i Pivac, 2011). U skladu s time su pronađene promjene koncentracije trombocitnog 5-HT-a u shizofreniji (Jakovljevic i sur., 1997; Muck Seler i sur., 1999), akutnoj psihozi (Marcinko i sur., 2007), psihotičnom obliku manije (Sagud i sur., 2007), alkoholizmu (Pivac i sur., 2004), ADHD-u (Hercigonja Novkovic i sur., 2009), insomniji u alkoholizmu (Nenadic Sviglin i sur., 2011) ili PTSP-u (Kovacic Petrovic i sur., 2019), depresiji i anksioznosti (Zhuang i sur., 2018), te u somatskih (iritabilni kolon, sindrom nemirnih nogu, iznenadna smrt dojenčadi, kardiovaskularne bolesti, astma, pulmonalna hipertenzija, procesi zgrušavanja), neurorazvojnih (autizam), neuroloških (glavobolje, migrene) i neurodegenerativnih bolesti: Alzheimerove bolesti (Muck Seler i sur., 2009), Parkinsonove bolesti i drugih (Mammadova-Bach i sur., 2017).

Serotonin ostvaruje svoje različite učinke putem sedam vrsta receptora: 5-HT1 (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E i 5-HT1F), 5-HT2 (5-HT2A, 5-HT2B i 5-HT2C), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5 (5-HT5A, 5-HT5B), 5-HT6 i 5-HT7 serotonergičkih receptora (Tablica 9).

Tablica 9. Serotonergički receptori (modificirano prema Pithadia i Jaina, 2009)

Tip receptora	Smještaj	Fiziološko djelovanje
5-HT1A	SŽS: jezgre rafe; hipokampus; Periferni živčani sustav: kolinergički receptori u mijenteričkom pleksusu	serotonergički autoreceptor; inhibicija; olakšavanje kolinergičkog i noradrenergičkog oslobađanja; utječe na kolinergičke živčane završetke u mijenteričkom pleksusu, hiperfagija/debljina
5-HT1B	SŽS: subikulum; substancija nigra; Periferni živčani sustav: glatki mišići krvnih žila	serotonergički autoreceptor; terminalni heteroreceptor za kontrolu oslobađanja acetilkolina i noradrenalina; kontrakcije glatkih mišića
5-HT1D	SŽS: kranijalne krvne žile; Periferni živčani sustav: glatki mišići krvnih žila	serotonergički autoreceptor; GABAergički i kolinergički receptori; vazokonstrikcija glatkih mišića intrakranijalnih krvnih žila
5-HT1E	SŽS: korteks; strijatum; Periferni živčani sustav	nepoznat
5-HT1F	SŽS: kičmena moždina; hipokampus; Periferni živčani sustav: Uterus, mesenterij; glatki mišići krvnih žila	Trigeminalna neuroinhibicija kod zamorčića i štakora
5-HT2A	SŽS: cerebralni korteks; Periferni živčani sustav: GI, bronhijalni i glatki i mišići krvnih žila; trombociti	neuroekscitacija; bronhokonstrikcija; agregacija trombocita; kontrakcije glatkih mišića
5-HT2B	SŽS: cerebelum; hipotalamus; Periferni živčani sustav: vaskularni endotel; želudac	endotelno ovisna vazorelaksacija putem produkcije NO; kontrakcije fundusa želuca
5-HT2C	SŽS: horoidni pleksus, hipokampus; hipotalamus	modulacija produkcije transferina i volumena CSF-a
5-HT3	SŽS: area postrema; Periferni živčani sustav: Abdominalni visceralni uzlazni neuroni	stimulira povraćanje djelujući putem CTZ i neuroekscitacije vagusa; stimulira nociceptorske živčane završetke i dovodi do bola
5-HT4	SŽS: hipokampus; PNS: GI sustav	neuronalna ekscitacija; porast motiliteta u GI-om traktu

Tip receptora	Smještaj	Fiziološko djelovanje
5-HT5A	SŽS: olfaktorni bulbus, hebenula	nepoznat
5-HT5B	SŽS: olfaktorni bulbus, hebenula	nepoznat
5-HT6	SŽS: kaudat putamen, hipokampus; Periferni živčani sustav: gornji cervikalni gangliji	modulacija kolinergičkog oslobađanja u SŽS-u
5-HT7	SŽS: hipotalamus; Periferni živčani sustav: glatki mišići gastrointestinalnog i krvožilnog sustava	relaksacija glatkih mišića

CSF=cerebrospinalna tekućina; GI=gastrointestinalni; CTZ= kemoreceptorna triger zona; NO=dušični oksid

Međutim, samo se manji dio (5%) 5-HT-a sintetizira u mozgu, dok se najveći dio sinteze (95%) 5-HT-a dešava na periferiji i to u enterokromafinim stanicama mukoze gastrointestinalnog trakta. Na periferiji 5-HT ima važne uloge u nadzoru otkucaja srca, boli, embrionalnog razvoja, cirkulaciji, vazodilataciji i vazokonstrukciji krvnih žila, i u ostvarivanju ravnoteže u organizmu (Mammadova-Bach i sur., 2017; Pithadia i Jaina, 2009). Trombociti skladište najveću količinu perifernog 5-HT-a, no tamo se ne vrši sinteza jer nedostaje triptofan hidroksilaza tipa 2, esencijalni enzim za sintezu 5-HT-a iz aminokiseline l-triptofana. Sam 5-HT ne prolazi krvno moždanu barijeru pa su središnji i periferni odjeljak 5-HT-a potpuno odvojeni. No u trombocite se 5-HT unosi iz plazme putem SERT-a, skladišti u gustim granulama i oslobađa u krv za vrijeme aktivacije trombocita ili na druge podražaje (Mammadova-Bach i sur., 2017; Pithadia i Jaina, 2009;).

Od sastavnica serotoninskog sustava u trombocitima postoji 5-HT koji se pomoću SERT-a unosi u trombocit. Radi toga se trombociti koriste kao lako dostupan model u kojem se mogu odrediti periferne koncentracije 5-HT-a, kao periferni marker, i koji možda može uputiti na promjene koje se dešavaju i u središnjem 5-HT sustavu (Camacho i Dimsdale, 2000; Ehrlich i Humpel, 2012; Stahl, 1985; Yubero-Lahoz i sur., 2013), iako je ta hipoteza upitna (Muller-Oerlinghausen i sur., 2004).

Pokazano je da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije značajno razlikovala između manjeg broja ratnih veterana sa PTSP-om ili bez PTSP-a te ratnih zarobljenika s PTSP-om (Cicin-Sain i sur., 2000; Pivac i sur., 2002). Budući da je PTSP kompleksni dijagnostički entitet, dok 5-HT sustav ima mnoge biološke funkcije, predlaže se da se odnos između perifernih serotonergičkih pokazatelja i takvog složenog

poremećaja istraži putem usko definiranih simptoma ili pomoću endofenotipova (Asor i Ben-Shachar, 2012; Duke i sur., 2013). Nije bilo značajne povezanosti između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i broja bodova na skali (Klinička skala za PTSP ili CAPS) koja mjeri traumatske simptome (Pivac i sur., 2002). S druge strane, kod veterana s PTSP-om koji su razvili psihotične simptome, koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila je značajno viša prema veteranima s PTSP-om koji nisu razvili psihotične simptome ili kod kontrolnih ispitanika (Pivac i sur., 2006). Nasuprot tome, pokazano je da je koncentracija trombocitnog 5-HT-a snižena u veterana s PTSP-om sa suicidalnim ponašanjem prema veteranima s PTSP-om koji nisu razvili suicidalno ponašanje (Kovacic i sur., 2008). U skladu s tim nalazom, snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a je pronađena i kod suicidalnih prema nesuicidalnim pacijentima s bipolarnim poremećajem (Giurgiuca i sur., 2016), depresijom (Muck Seler i sur., 1996; Pivac i sur., 1997; Rogenbach i sur., 2007) i akutnom epizodom psihoze (Marcinko i sur., 2007). Pronađeno je da je koncentracija trombocitnog 5-HT-a negativno povezana s impulzivnosti (Era Dutta i sur., 2017). Suprotno tome, jedna studija koja je uključila izrazito malen broj hrvatskih ženskih ispitanica je pronašla povećanu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod 17 suicidalnih ispitanica s PTSP-om prema koncentraciji u 13 nesuicidalnih ispitanica s PTSP-om ili onoj u 14 zdravih kontrolnih ispitanica (Grah i sur., 2010). Budući da je studija uključila ispitanice koje su primale različite lijekove i izrazito malen broj ispitanika, te su grupe tvorile 2-17 ispitanica, ti su rezultati upitni radi mogućnosti pogreške tipa I ili lažno pozitivnih rezultata, jer se pouzdani zaključci mogu donijeti isključivo temeljem dostatnog broja ispitanika (veličine uzorka) uključenih u provedeno istraživanje (Poropat i Milic, 2017).

Utvrđena je značajna povezanost koncentracije trombocitnog 5-HT-a i depresivnih simptoma (Muck Seler i sur., 2003), ali ne i komorbidne depresije u veterana s PTSP-om (Kovacic Petrovic i sur., 2016). Pokazana je značajno povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s depresijom i anksioznošću prema kontrolnim ispitanicima (Zhuang i sur., 2018) i ta je studija uputila na trombocitne 5-HT-e pokazatelje (koncentracija 5-HT-a, 5-HT unos, i kapacitet SERT-a) kao dobre pokazatelje anksioznih i depresivnih poremećaja (Zhuang i sur., 2018).

Ti nalazi upućuju da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a može koristiti kao pokazatelj određenih simptoma u PTSP-u (Pivac i sur., 2006) ali i u drugim psihijatrijskim poremećajima.

Na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, uz različite simptome, značajno utječu prvenstveno antidepresivni lijekovi, kao što je sertralin (Pivac i sur., 2003), paroksetin i tianeptin (Muck Seler i sur., 2002), ali i spol (Muck Seler i sur., 1999) i različiti simptomi. S druge strane, antipsihotici ne mijenjaju koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Sagud i sur., 2012a; 2012b). Različiti rezultati iz literature mogu se objasniti različitim čimbenicima koji utječu na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, kao što su spol,

prethodna terapija, različite dijagnostičke kategorije, etnicitet, razlike u metodama za određivanje trombocitnog 5-HT-a, i razlike u broju uzoraka po skupinama (Pivac i sur., 2009). Upravo radi toga ti svi nalazi upućuju da kod istraživanja koje uključuje koncentraciju trombocitnog 5-HT-a treba rezultate korigirati za potencijalne zbunjujuće varijable, uključiti velik broj ispitanika što je napravljeno u ovoj studiji (N=1053) koji nisu primali antidepresivnu terapiju.

Pronalazak lako dostupnih perifernih biomarkera različitih simptoma u PTSP-u može doprinijeti suzbijanju tih simptoma te pravovremenom liječenju.

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1. HIPOTEZA RADA

Hipoteza jest da su aktivnost MAO-B i koncentracija 5-HT-a u trombocitima povezane s pojavom PTSP-a i s razvojem kliničkih simptoma (mjerenim Kliničkom skalom za PTSP /CAPS/ i Skalom pozitivnih i negativnih sindroma /PANSS/) u PTSP-u. Očekujemo promijenjenu aktivnost MAO-B i sličnu koncentraciju 5-HT-a u trombocitima ispitanika s PTSP-om prema kontrolnim ispitanicima (sa ili bez ratnog iskustva). Očekujemo sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima i povećanu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s PTSP-om koji imaju jače izražene određene kliničke simptome prema ispitanicima s PTSP-om koji imaju slabije izražene simptome.

2.2. CILJEVI RADA

Cilj ovog istraživanja je istražiti lako dostupne periferne pokazatelje kliničkih simptoma u PTSP-u. Utvrditi će se povezanost MAO-B i 5-HT-a u trombocitima s PTSP-om, te sa traumatskim, psihotičnim, agresivnim, kognitivnim, depresivnim, pozitivnim i negativnim simptomima u ispitanika s PTSP-om.

Specifični ciljevi:

- 1) odrediti aktivnost MAO-B i koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s PTSP-om i kontrolnih ispitanika sa ili bez ratnog iskustva;
- 2) odrediti traumatske, psihotične, agresivne, kognitivne, depresivne, pozitivne i negativne simptome u ispitanika s PTSP-om;
- 3) odrediti povezanost aktivnosti MAO-B i koncentracije 5-HT-a u trombocitima ispitanika s PTSP-om s težinom traumatskih, psihotičnih, agresivnih, kognitivnih, depresivnih, pozitivnih i negativnih simptoma.

3. ISPITANICI I METODE

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICI

Za potrebe istraživanja je uključeno 1053 muških ispitanika. Oni su činili tri skupine:

- 1) 559 veterana s PTSP-om,
- 2) 62 veterana koji nisu razvili PTSP,
- 3) 432 zdrava muška kontrolna ispitanika.

Svi veterani su bili sudionici Domovinskog rata u Hrvatskoj od 1991. do 1995. godine. Za postavljanje dijagnoze PTSP-a koristio se strukturirani klinički intervju (SCID) temeljen na DSM-5 kriterijima, i medicinska dokumentacija. Za utvrđivanje različitih simptoma koristila se klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS), te Skala pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS) sa podskalama za agresivnost, psihozu, depresiju i kognitivna oštećenja.

Uključni kriteriji:

- a) potpisan pristanak za sudjelovanje u istraživanju nakon detaljnog informiranja i objašnjenja svrhe i ciljeva istraživanja;
- b) suradljivost za popunjavanje upitnika;
- c) neuzimanje psihoaktivnih lijekova osim niskih doza benzodiazepina po potrebi

Isključni kriteriji:

- a) shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, bipolarni poremećaj, značajna kognitivna oštećenja i nedavna zloupotreba alkohola ili droga (unutar 6 mjeseci);
- b) odustajanje pacijenta;
- c) somatski komorbiditeti, klinički značajne EKG i/ili laboratorijske abnormalnosti i bolesti jetre

3.2. MJERNI INSTRUMENTI

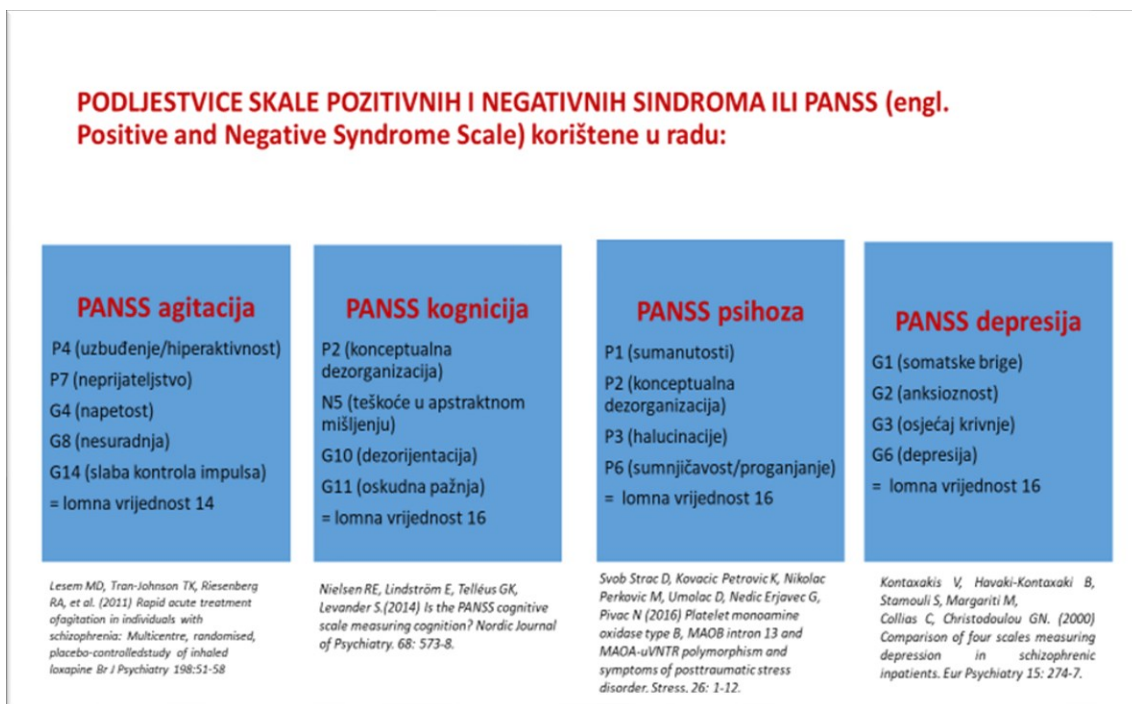
3.2.1. Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj ili CAPS (eng. Clinician Administered PTSD Scale)

Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS) je strukturirani intervju za procjenu učestalosti i intenziteta za svaku pojedinu skupinu simptoma što obuhvaća ponovno proživljavanje, izbjegavanje i otupjelost, te pojačanu pobuđenost. CAPS se može koristiti za procjenu simptoma PTSP-a tijekom prošlog tjedna, prošlog mjeseca ili najgoreg mjeseca od traume. Nadalje, može se procijeniti trenutni i cjeloživotni status simptoma PTSP-a, koji omogućuje ispitivaču objektivne pokazatelje da su se unutar jednomjesečnog razdoblja pojavili svi simptomi. CAPS verzija korištena u ovom istraživanju ocjenjuje sve DSM-IV dijagnostičke kriterije za PTSP, uključujući Kriterij A: izloženost traumatskom događaju – osoba je doživjela ili bila suočena sa događajem koji je podrazumijevao stvarnu ili moguću smrt ili prijetnju tjelesnom integritetu te osobe ili drugih osoba; reakcija i odgovor osobe je uključivao izuzetan strah, bespomoćnost ili užas; Kriterij B: obuhvaća simptome ponovnog proživljavanja kao što su uznemirujuća prisjećanja, uznemirujući snovi, flash back epizode, psihička nelagoda i fiziološka reakcija kod prisjećanja; C kriterij: uključuje izbjegavanje i obamrlost kroz izbjegavanje misli, osjećaja i razgovora; izbjegavanje aktivnost, mjesta i ljudi; nesposobnost prisjećanja važnih aspekata traume; smanjeno zanimanje i učešće u aktivnostima; odvojenost i otuđenje, ograničen opći afekt; osjećaj skraćene budućnosti te D kriterij: koji obuhvaćaju simptome trajne podraživosti vegetativnog sustava kao što su teškoće uspavlivanja i spavanja; razdražljivost i izljevi ljutnje; teškoće pri koncentriranju, podozrivost prenaplaštena reakcija trzanja. U Kriteriju E navodi se trajanje smetnji najmanje jedan mjesec. Kriterij F obuhvaća funkcionalno oštećenje kao i pridružene simptome krivnje i disocijacije. Učestalost i intenzitet svakog simptoma se ocjenjuju na zasebnim Likertovim ljestvicama od pet stupnjeva. Ukupan broj bodova zbrojen kroz 17 osnovnih simptoma može se tumačiti u odnosu na pet predloženih raspona težine, od asimptomatskog do ekstremnog, a promjena od 15 bodova se može koristiti za označavanje klinički značajne promjene. Raspon bodova u upitniku do 45 bodova su elementi PTSP-a, zbroj bodova od 46 – 65 bodova predstavlja laki oblik PTSP-a, od 66 – 95 bodova upućuje na srednji oblik PTSP-a, a zbroj bodova iznad 95 upućuje na teški oblik PTSP-a. Također, validnost je označena na slijedeći način: 0 - izvrsno, nema razloga za sumnjati u validnost odgovora, 1 - dobro, prisutni čimbenici koji mogu negativno utjecati na validnost, 2 - dovoljno, prisutni čimbenici izvjesno umanjuju validnost, 3 - loše, znatno umanjena validnost, 4 - nevalidni odgovori, ozbiljno narušeno mentalno stanje ili moguće namjerno preuveličavanje ili umanjivanje tegoba (Weathers i sur., 2001).

3.2.2. Skala pozitivnih i negativnih sindroma ili PANSS (engl. Positive and Negative Syndrome Scale)

Skala pozitivnih i negativnih sindroma ili PANSS (engl. Positive and Negative Syndrome Scale) uobičajeno se koristi u određivanju simptoma u shizofreniji. PANSS procjenom dobivaju se informacije koje se odnose obično na razdoblje prethodnog tjedna. Intervju traje između 40 i 50 minuta i omogućava izravno promatranje afektivnih, motoričkih, kognitivnih i perceptualnih funkcija. PANSS se sastoji od 30 čestica koje se ocjenjuju na ljestvici od sedam bodova. Svaka čestica na PANSS-u je popraćena potpunom definicijom, kao i detaljnim kriterijima za bodovanje, koji predstavljaju povećanje razine psihopatologije gdje 1 označava nepostojanje simptoma, a 7 maksimalno izražene simptome. Kliničkim intervjuom prikupljaju se informacije za procjenu pogoršanja socijalnog funkcioniranja, kontrole impulsa, hostilnosti, pasivnog povlačenja i aktivnog izbjegavanja društva. Od fizičkih manifestacija promatranje se odnosi na napetost, manirizam i držanje, pobuđenost ili pak zaravljenost afekta. Međuljudsko ponašanje obuhvaća npr. loš odnos, nesuradljivost, neprijateljstvo i poremećaj pažnje. Kognitivno-verbalni procesi opisuju konceptualnu neorganiziranost, stereotipno mišljenje i nedostatak spontanosti i tijekom razgovora te sadržaja misli uz grandioznost, somatske brige, osjećaji krivnje i sumanutosti. Većina navedenih simptoma u znatnoj mjeri se uočava i kod osoba koje boluju od PTSP-a (Compean i Hamner, 2019; Pivac i Kozaric Kovacic, 2006). Od trideset psihijatrijskih parametara procijenjenih na PANSS-u, sedam ih predstavlja pozitivnu ljestvicu, sedam negativnu ljestvicu, a preostalih šesnaest ljestvicu opće psihopatologije. Mogu se promatrati pojedini simptomi, zatim zbroj svih pozitivnih, negativnih, općih psihopatoloških i ukupne simptoma, ali i pojedinačnih čestica koje određuju psihotične, agresivne, kognitivne ili depresivne simptome (Kay i sur., 1987).

Bodovanje na skali PANSS pokazuje 1-odsutne; 2-minimalne; 3-blage; 4-umjerene; 5-srednje jake; 6-jake; 7-ekstremne simptome. Uobičajeno se smatra da broj bodova veći od 4 boda (umjerenih simptoma) na bilo kojoj čestici podljestvice PANSS upućuje na jače izražene simptome, te se ispitanici mogu podijeliti na one s jače (4 i više bodova) i one sa slabije (1-4 boda) izraženim simptomima. U nekim se podljestvicama (Slika 4.) tolerira i niži broj bodova, npr. kod PANSS agresivne podskale (14 i više bodova za jače izražene simptome).



Slika 4. Podljestvice PANSS i njihovi simptomi

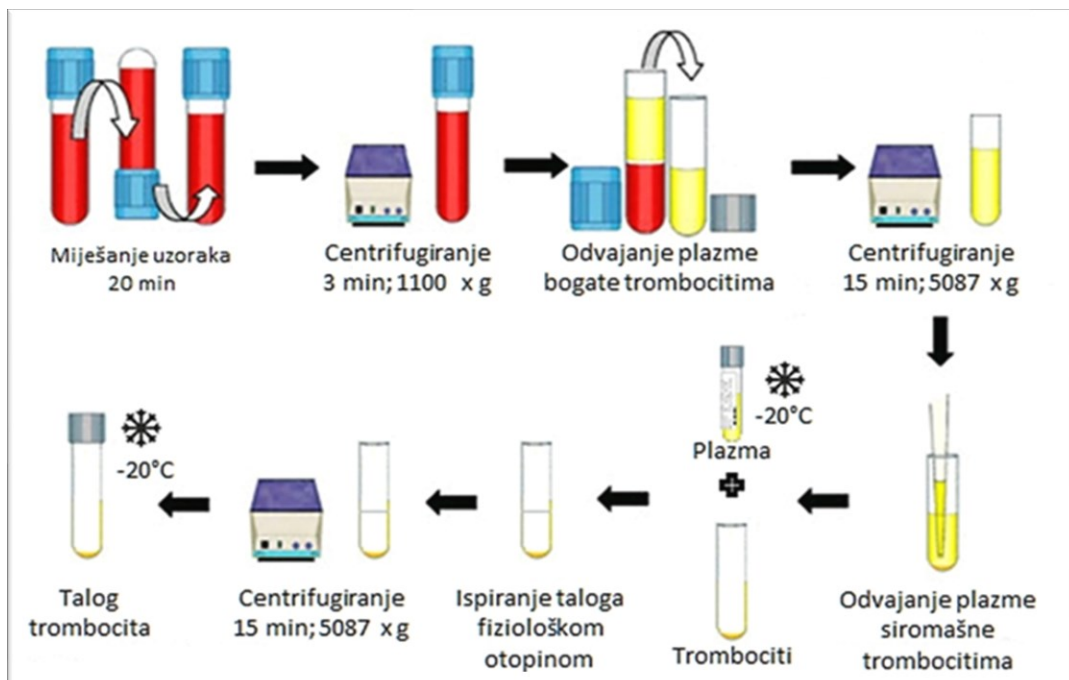
U ovom su radu osim uobičajenih podljestvica za PANSS: PANSS pozitivna podljestvica (čestice P1-P7; lomna vrijednost 28, PANSSpos); PANSS negativna podljestvica (čestice N1-N7; lomna vrijednost 28; PANSSneg); i PANSS podljestvica općih psihopatoloških simptoma (čestice G1-G16, lomna vrijednost 64, PANSSgen); i ukupnih PANSS bodova (120 bodova, PANSStot); određeni simptomi agresivnosti /ekscitacije /agitacije, psihoze, depresije i kognitivna oštećenja. Te su podljestvice uključile: PANSS-agitacija podljestvicu (PANSSexc) koja je uključila čestice P4 uzbuđenje /hiperaktivnost) + P7 (neprijateljstvo) + G4 (napetost) + G8 (nesuradnja) + G14 (slaba kontrola impulsa), lomna vrijednost 14; PANSS kognitivnu podljestvicu (PANSScog) sa česticama P2 (konceptualna dezorganizacija) + N5 (teškoće u apstraktnom mišljenju) + G10 (dezorijentacija) + G11 (oskudna pažnja), lomna vrijednost 16; PANSS psihotičnu podljestvicu (PANSSpsy) s česticama P1 (sumanutosti) + P2; (konceptualna dezorganizacija) + P3; (halucinacije) + P6; sumnjičavost/proganjanje), lomna vrijednost 16, i PANSS depresivnu podljestvicu (PANSSdep) s česticama: G1 (somske brige) + G2 (anksioznost) + G3 (osjećaj krivnje) + G6 (depresija), lomna vrijednost 16.

3.3. UZORKOVANJE

3.3.1. Obrada uzoraka krvi

Uzorci krvi veterana oboljelih od PTSP-a i veterana bez simptoma PTSP-a koji su bili sudionici Domovinskog rata u Hrvatskoj, i uzorci krvi kontrolnih zdravih ispitanika uzorkovani su u Klinici za psihijatriju Vrapče. Uzorci periferne krvi prikupljeni su u plastične vacutainer epruvete od 8 ml sa 2 ml antikoagulansa acid-citrat dekstroze (ACD). Uzorkovanje se provelo ujutro natašte, i uzorci krvi su unutar maksimalno 2 sata dostavljeni u Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković. Do transporta krv je bila pohranjena u hladnjaku na temperaturi od + 4°C.

Po dolasku na Institut centrifugiranjem pune krvi (3 min na 1100 x g) prvo se odvaja plazma, a zatim se iz plazme odvajaju trombociti (15 min na 5087 x g), nakon čega nastaje talog koji se ispire fiziološkom otopinom i ponovno centrifugira. Plazma, trombociti i preostali dio krvi s leukocitima se pohranjuju na -20°C, te se obrada vrši unutar sedam dana. Talog trombocita se odmrzne na sobnoj temperaturi te se stavi 1,5 ml deionizirane vode te se sonicira 20 kHz, kroz 60s.



Slika 5. Izolacija trombocita (Nikolac Perkovic, 2015)

3.3.2. Određivanje aktivnosti MAO-B u trombocitima

Aktivnost MAO-B određivana je spektrofluorometrijski uz kinuramin kao supstrat, čijom deaminacijom nastaje 4-hidroksikinolin (4-OH-kinolin) koji fluorescira (Krajl 1965). Aktivnost se određuje u talogu trombocita, dobiven obradom uzoraka pune krvi, kako je prethodno opisano i prikazano na Slici 5.

Korištene kemikalije

- 0,736 mM kinuramin (Sigma Aldrich, SAD)
- 2 mM 4-hidroksikinolin (Sigma Aldrich, SAD)
- kiseli fosfatni pufer (0,5 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$) (Kemika, Hrvatska)
- lužnati fosfatni pufer (0,5 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$) (Kemika, Hrvatska)
- 1 M NaOH (Kemika, Hrvatska)

Opis postupka

Kod svakog određivanja aktivnosti trombocitne MAO-B određuju se i različiti standardi (koji sadrže različite koncentracije 4-hidroksikinolina), i prazna proba koji su priređeni u duplikatu. Kao standardi su korišteni 5 nM, 2,5 nM, 1,25 nM, 0,562 nM i 0,313 nM vodena otopina 4-hidroksikinolina, s obzirom da je razgradni produkt kinuramina 4-hidroksikinolin. Za praznu probu korišten je homogeniziran talog trombocita. Na 100 μl homogeniziranog taloga trombocita (uzorak i prazna proba) ili po 100 μl standarda svake koncentracije dodaje se 800 μl (uzorci i prazne probe) odnosno 900 μl (standardi) fosfatnog pufera (kiseli fosfatni pufer kojem je lužnatim fosfatnim puferom pH podešen na 7,4) te je sve izmiješano na vorteks miješalici. Nakon toga se u epruvete s uzorcima dodaje 100 μl kinuramina. U epruvete s praznim probama je naknadno dodano 100 μl kinuramina. Epruveta se stavlja sat vremena u vodenu kupelj na inkubaciju od 37°C. Nakon inkubacije reakcija razgradnje kinuramina se zaustavlja dodatkom 2 ml hladne 1M otopine NaOH. Intenzitet fluorescencije u uzorcima mjeri se uređajem Varian Cary Eclipse (Agilent technologies, SAD) uz ekscitaciju pri 310 nm i emisiju pri 380 nm.

Aktivnost trombocitne MAO-B izračunata je prema fluorescenciji poznatih koncentracija 4-hidroksikinolina u standardima, a izražena je kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina tijekom jednog sata u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima. Upravo radi toga što je aktivnost MAO-B kontrolirana i izražava se na količinu ukupnih proteina u trombocitima, treba odrediti i koncentracije ukupnih proteina u istom uzorku (u trombocitima) u kojem se određivala i aktivnost trombocitne MAO-B.

3.3.3. Određivanje koncentracije serotonina (5-HT) u trombocitima

Određivanje koncentracije serotonina iz taloga trombocita koji su dobiveni serijom centrifugiranja pune krvi. Postupak je opisan pod 3.3.1.

Potrebne kemikalije i otopine

- 10% ZnSO₄
- 1 N NaOH
- 0,1 % L-cistein u 1M HCl
- 0.05% ortoftalaldehid u 10M HCl
- 1,13 mM matična otopina 5-HT koja sadrži 23,5 mg 5-HT otopljenog u 50 ml 0,1 N HCl

Opis postupka

Razbijeni trombociti, uzorci standarda i prazne probe (deionizirana voda) se uvijek analiziraju u duplikatu. U plastične epruvete dodaje se 1,2 ml homogenata, a zatim se u sve epruvete, uključujući i one s poznatom koncentracijom 5-HT (standardi) i slijepu probu, dodaje 1 ml 10% ZnSO₄. Dobiveni sadržaj se izmiješa vortex mješalicom i doda se 0.5 ml 1N NaOH (prethodno čuvana na sobnoj temperaturi), a zatim se tako dobiveni sadržaj ponovno dobro izmiješa. Nakon 5 minuta uzorci se centrifugiraju 10 minuta na 10 000 x g pri 4°C. Nakon izdvajanja 2 ml supernatanta, u epruvete se dodaje 0,2 ml 0,1% L-cisteina i 1 ml 0,05% ortoftalaldehida. Epruvete se urone u kipuću vodu i kuhaju 10 minuta. Tim postupkom pojačava se prirodna fluorescencija 5-HT, koja se mjeri na spektrofotofluorimetru Varian Cary Eclipse pri valnim duljinama od 345 nm (ekscitacija) i 485 nm (emisija). Koncentracija 5-HT u uzorcima izračunata je prema standardima poznate koncentracije 5-HT nakon oduzimanja vrijednosti fluorescencije prazne probe i izražena je u nmol/mg trombocitnih proteina.

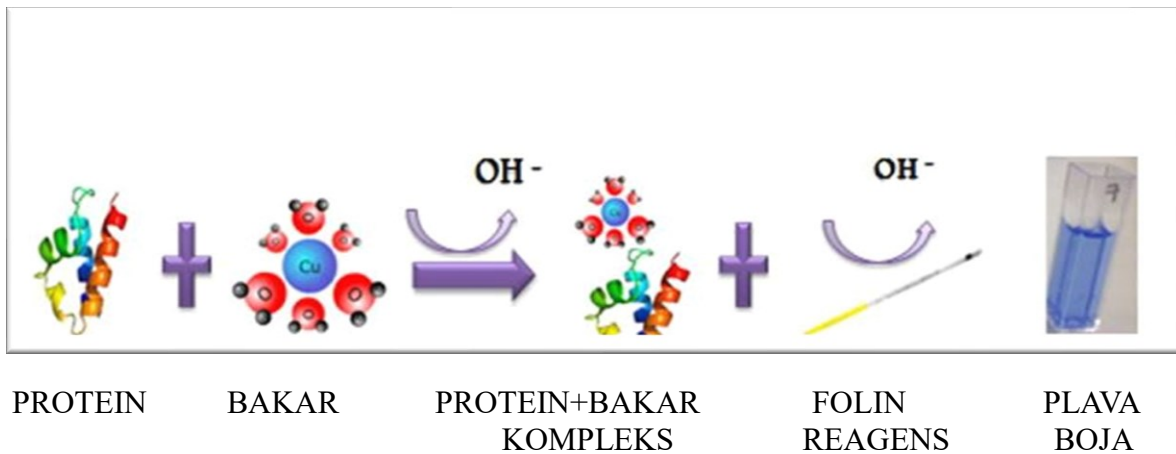
3.3.4. Određivanje koncentracije proteina u trombocitima

Potrebne otopine

- 2% Na₂CO₃
- 1% CuSO₄
- ABC smjesa (2% Na₂CO₃, 1%... u omjeru 10:1:1
- ABC smjesa se priprema iz otopina 1+ 2+ 3, u omjeru 50:0,5:0,5
- Folin reagens; komercijalno nabavljena otopina se razrjeđuje s destiliranom vodom u omjeru 1:1 neposredno prije upotrebe

- Standardi se pripremaju iz matične otopine koja sadrži 50 mg goveđeg serumskog albumina (BSA) otopljenog u 10 ml 0,1 M HCl

Koncentracija ukupnih proteina određivana je metodom prema Lowry-ju, (Lowry i sur., 1951), u uzorcima istaloženih trombocita u triplikatu.



Slika 6. Postupak određivanja proteina

Opis postupka

Koriste se otopine BSA (25, 12,5 i 6,25 mg) u 0,1 M HCl kao standardi; kao prazne probe koristi se 0,1 M HCl. U staklenu epruvetu se dodaje 10 μ l soniciranih trombocita i 2 ml ABC otopine; to stoji 10 min na sobnoj temperaturi. Tada se toj smjesi doda 200 μ l reagensa folin-Ciocalteau razrijeđenog vodom u omjeru 1:1. Nakon 30 minuta spektrofotometrijski se mjeri apsorbancija smjese pri valnoj duljini od 700 nm. Prazne probe i standardi prolaze isti postupak kao i uzorci.

Iz apsorbancije smjese, a prema apsorbanciji poznatih koncentracija proteina u standardima, izračuna se koncentracija proteina u uzorcima.

Plava obojanost uzorka upućuje na prisutnost proteina (Slika 6).

3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Svi su rezultati obrađeni pomoću statističkog programa Sigma Stat 3,5 (Jandell Scientific Corp., SAD). Normalnost razdiobe podataka vezanih za dob, aktivnost trombocitne MAO-B, koncentraciju 5-HT-a i bodove kliničkih skala CAPS i PANSS provjerena je testom Kolmogorov-Smirnov te su sve varijable imale nenormalnu distribuciju ($p < 0,05$).

Zbog odstupanja od normalne razdiobe, primjenjeni su neparametrijski statistički testovi: Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis ANOVA rangova s Dunnovim post hoc testom i Spearmanova korelacija. Kruskal-Wallis ANOVA rangova s Dunn post hoc testom koristi se za usporedbu 3 ili više skupina podataka, a Mann-Whitney test za usporedbu dvije skupine podataka, a same vrijednosti su prikazane kao medijan i prva (Q1) i treća (Q3) kvartila.

Za provjeru utjecaja dobi i pušačkog statusa na aktivnost trombocitne MAO-B i koncentraciju 5-HT-a u trombocitima korištena je višestruka regresijska analiza. Za usporedbu aktivnosti trombocitne MAO-B ili koncentracije trombocitnog 5-HT-a između skupina s pojedinim fenotipom koristio se Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis ANOVA rangova. Za grafički prikaz rezultata testova korišten je kutijasti dijagram (eng. 'box and whisker plot') kod kojeg donja i gornja stranica kutije odgovaraju Q1, odnosno Q3, a linija unutar kutije medijanu. Vertikalna donja i gornja linija se protežu do minimalne, odnosno maksimalne vrijednosti seta podataka. Spearmanova korelacija upotrebljava se za izračun korelacije između broja bodova na skalama koje mjere kliničke simptome i aktivnosti trombocitne MAO-B ili koncentracije 5-HT-a u trombocitima, te je prezentirana Spearmanovim koeficijentom korelacije (σ) i statističkom značajnošću (p). Razina značajnosti α postavljena je na 0,05, a svi korišteni testovi su dvosmjerni.

G*power analiza je napravljena unaprijed kako bi se izračunao potreban broj ispitanika za studiju i statistička snaga, koja je postavljena na 0.800. Prema toj analizi ($\alpha = 0.05$; snaga testa $(1 - \beta) = 0.8$; mali učinak ($\omega = 0.10-0.20$); za određivanje razlike kod Kruskal Wallis ANOVA-e, ukupni broj uzoraka treba biti 244; dok za utvrđivanje razlika u broju bodova kod 2 skupine ispitanika (Mann Whitney test) ukupni broj uzoraka treba biti 779.

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKI PODACI

Ovo istraživanje uključilo je 1053 ispitanika muškog spola od kojih 559 ispitanika oboljelih od PTSP-a izazvanog ratnim iskustvom, 62 ratna veterana bez PTSP-a te 432 zdrava kontrolna ispitanika. Ratni veterani bez PTSP-a bili su značajno mlađi ($p < 0,001$) od ispitanika oboljelih od PTSP-a i zdravih kontrolnih ispitanika (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela dobi u ispitivanim skupinama. Dob ispitanika prikazana je kao medijan (Q1-Q3)

Ispitivana skupina	Dob u godinama
Ispitanici s PTSP-om	52 (44-59)
Ratni veterani bez PTSP-a	39 (35-44)*,**
Zdravi kontrolni ispitanici	51 (43-59)
	H=76,14; $p < 0,001$

* $p < 0,001$ vs. ispitanici s PTSP-om; ** $p < 0,001$ vs. zdravi kontrolni ispitanici

Ispitanici oboljeli od PTSP-a podijeljeni su prema broju ostvarenih bodova na kliničkoj skali za PTSP (CAPS) te ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS).

Tablica 11. Bodovi ostvareni na ljestvici CAPS kod ispitanika oboljelih od PTSP-a

CAPS	Broj bodova
Kriterij B	29 (22-30)
Kriterij C	44 (34-45)
Kriterij D	31 (26-33)
Ukupan broj bodova	105 (79-107)

Broj ostvarenih bodova izražen je kao medijan (Q1-Q3)

Obzirom na ozbiljnost simptoma PTSP-a procijenjenih prema broju bodova ostvarenih na ljestvici CAPS, ispitanici su podijeljeni na one s blagim (ukupan broj bodova 46 do 65; N=43 (7,7%)), umjerenim (ukupan broj bodova 66 do 95; N=121 (21,6 %)) i težim (ukupan broj bodova 96 do 136; N=395; 70,7 %) simptomima. Vrijednosti ukupnog te broja bodova prema pojedinim kriterijima ljestvice CAPS prikazane su u Tablici 11.

Prema ustanovljenim lomnim vrijednostima za ljestvicu PANSS (PANSS_{tot}) te podljestvica PANSS, i to PANSS podljestvice pozitivnih (PANSS_{pos}), negativnih (PANSS_{neg}), općih psihopatoloških (PANSS_{gen}), kognitivnih (PANSS_{scog}), ekscitiranih (PANSS_{sex}), psihotičnih (PANSS_{psy}) i depresivnih (PANSS_{dep}) simptoma, ispitanici oboljeli od PTSP-a su podijeljeni na one s izraženim simptomima i ispitanike bez izraženih simptoma (Tablica 12). Udio ispitanika s prisutnim izraženim simptomima te ispitanika bez izraženih simptoma je prikazan u postotcima (Tablica 12).

Tablica 12. Podjela ispitanika oboljelih od PTSP-a prema broju ostvarenih bodova na podljestvicama PANSS.

Podljestvica PANSS	Broj ostvarenih bodova	Prisutnost simptoma	Broj ispitanika (udio)
PANSSpos	12 (8-14)	Da (broj bodova > 28)	29 (5,2 %)
		Ne	530 (94,8 %)
PANSSneg	12 (9-14)	Da (broj bodova > 28)	0 (0 %)
		Ne	559 (100 %)
PANSSgen	32 (29-36)	Da (broj bodova > 64)	2 (0,4 %)
		Ne	557 (99,6 %)
PANSStot	56 (50-62)	Da (broj bodova > 120)	0 (0 %)
		Ne	559 (100 %)
PANSScog	7 (5-8)	Da (broj bodova > 16)	1 (0,2 %)
		Ne	558 (99,8 %)
PANSSexc	12 (10-13)	Da (broj bodova > 14)	110 (19,7 %)
		Ne	449 (80,3 %)
PANSSpsy	6 (4-8)	Da (broj bodova > 16)	44 (7,9 %)
		Ne	515 (92,1 %)
PANSSdep	11 (9-12)	Da (broj bodova > 16)	51 (9,1 %)
		Ne	508 (90,9 %)

Broj ostvarenih bodova izražen je kao medijan (Q1-Q3); Kratice: PANSStot=ukupni simptomi na PANSS ljestvici; PANSSpos= PANSS pozitivna podljestvica; PANSSneg= PANSS negativna podljestvica; PANSSgen= PANSS podljestvica općih psihopatoloških simptom; PANSScog= PANSS podljestvica kognitivnih simptoma; PANSSexc= PANSS podljestvica ekscitiranih simptoma; PANSSpsy= PANSS podljestvica psihotičnih simptoma; PANSSdep= PANSS podljestvica depresivnih simptoma.

Daljnje analize aktivnosti trombocitne MAO-B i koncentracije trombocitnog 5-HT-a provedene su uz podjelu samo prema podljestvicama PANSS i to za za pozitivne simptome (PANSSpos), PANSS podljestvici za ekscitaciju (PANSSexc), PANSS podljestvici za psihotične simptome (PANSSpsy) i PANSS podljestvici za depresiju (PANSSdep), budući da kod ostalih podljestvica premali broj ispitanika ostvaruje veći broj bodova od zadanih lomnih vrijednosti (Tablica 12).

4.2. AKTIVNOST TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE

4.2.1. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika s PTSP-om, ispitanika bez PTSP-a i kontrolnih zdravih ispitanika

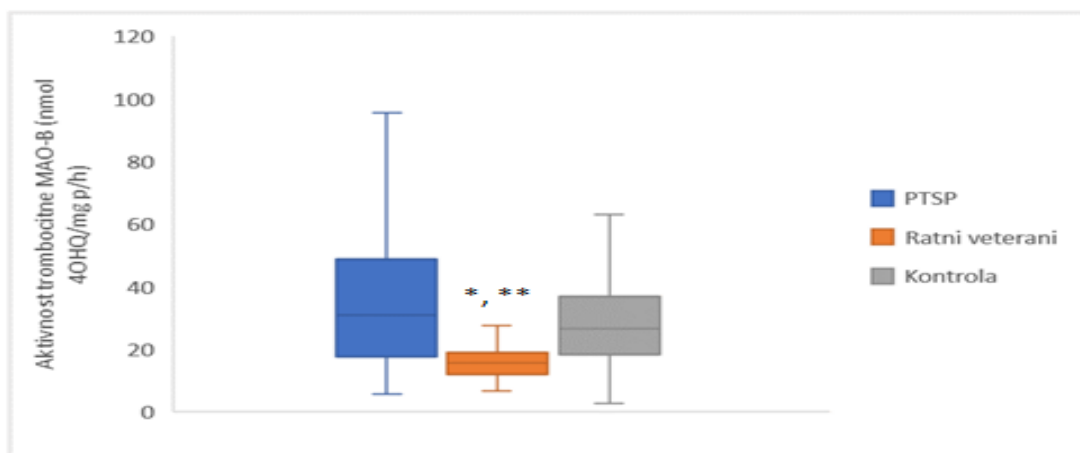
Aktivnost MAO-B izmjerena je spektrofotometrijskom metodom u trombocitima 1053 ispitanika studije. Obzirom na iz literature poznat podatak o utjecaju pušenja na aktivnost trombocitne MAO-B, sve analize su učinjene uz podjelu ispitanika prema tome jesu li pušači cigarete ili nisu. Višestruka

regresijska analiza ($F=7,33$; $p=0,001$; $\text{Rad}j^2=0,012$) je pokazala da je utjecaj dobi na aktivnost trombocitne MAO-B zanemariv ($\beta_{\text{dob}}=0,018$; $p_{\text{dob}}=0,551$), dok je utjecaj dijagnoze ($\beta_{\text{dijagnoza}}=-0,117$; $p_{\text{dijagnoza}}<0,001$) bio značajan.

Kod podjele ispitanika prema dijagnozi (Kruskal Wallisova ANOVA) uočena je značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B kod pušača ($H=24,60$; $p<0,001$) kao i kod nepušača ($H=39,53$; $p<0,001$) oboljelih od PTSP-a, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih kontrolnih ispitanika. Pritom su pušači i nepušači, ratni veterani bez PTSP-a, imali značajno niže vrijednosti aktivnosti trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike s PTSP-om i zdrave kontrolne ispitanike u skupini pušača (Slika 7) odnosno nepušača (Slika 8).



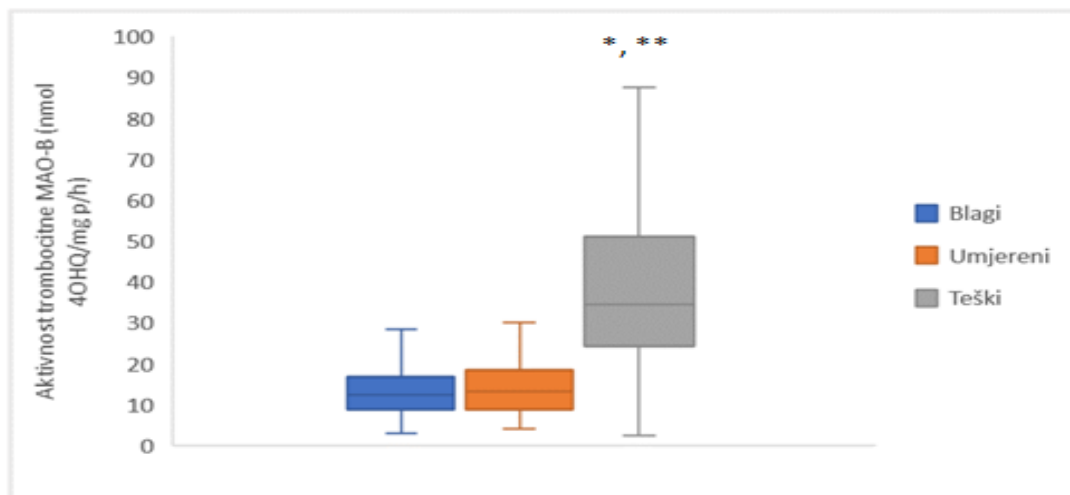
Slika 7. Aktivnost trombocitne MAO-B kod pušača podijeljenih prema dijagnozi. * $p<0,001$ vs. PTSP; ** $p<0,001$ vs. kontrola, Dunn-ov test



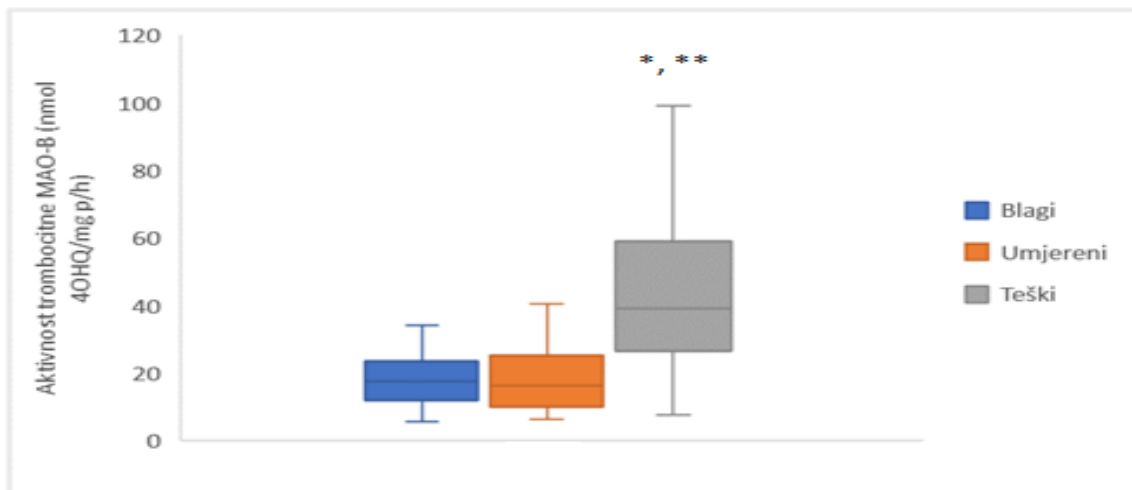
Slika 8. Aktivnost trombocitne MAO-B kod nepušača podijeljenih prema dijagnozi. * $p<0,001$ vs. PTSP; ** $p<0,001$ vs. kontrola; Dunn-ov test

4.2.2. Aktivnost trombocitne MAO-B i težina simptoma PTSP-a prema ljestvici CAPS

Određivanjem Spearmanovog koeficijenta korelacije za aktivnost trombocitne MAO-B i broja bodova ostvarenog na ljestvici CAPS, uočena je umjerena pozitivna korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i ukupnog broja bodova na ljestvici CAPS ($\rho=0,53$; $p<0,001$) kao i ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B ($\rho=0,50$; $p<0,001$), C ($\rho=0,53$; $p<0,001$) i D ($\rho=0,58$; $p<0,001$) ljestvice CAPS kod pušača. Također, trend slabe do umjerene korelacije između aktivnosti trombocitne MAO-B i ukupnog broja bodova na ljestvici CAPS ($\rho=0,54$; $p<0,001$) te ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B ($\rho=0,44$; $p<0,000$), C ($\rho=0,54$; $p<0,000$) i D ($\rho=0,54$; $p<0,000$) ljestvice CAPS, uočen je i kod nepušača. Kako bi se ustanovilo odražava li aktivnost trombocitne MAO-B težinu simptoma kod osoba oboljelih od PTSP-a, uspoređene su vrijednosti aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika s blagim, umjerenim i teškim traumatskim simptomima PTSP-a kod pušača i nepušača pomoću Kruskal Wallis ANOVA-e. Uočena je značajna razlika kod pušača ($H=134,96$; $p<0,001$) i nepušača ($H=60,67$; $p<0,001$) oboljelih od PTSP-a s najvišim vrijednostima aktivnosti trombocitne MAO-B kod ispitanika s najtežim simptomima PTSP-a određenim ljestvicom CAPS (Slike 9 i 10).



Slika 9. Aktivnost trombocitne MAO-B kod pušača oboljelih od PTSP-a i podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS. * $p<0,001$ vs. umjereni; ** $p<0,001$ vs. blagi simptomi; Dunn-ov test



Slika 10. Aktivnost trombotične MAO-B kod nepušača oboljelih od PTSP-a i podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS. * $p < 0,001$ vs. umjereni; ** $p < 0,001$ vs. blagi simptomi; Dunn-ov test

4.2.3. Aktivnost trombotične MAO-B i prisutnost simptoma prema ljestvicama PANSS

Spearmanova korelacija je pokazala da je aktivnost trombotične MAO-B u slaboj pozitivnoj korelaciji s brojem bodova ostvarenim na podljestvicama PANSSpos, PANSSneg, PANSScog, PANSSexc, PANSSpsy te ukupnim brojem bodova PANSS kod pušača (Tablica 13) i nepušača (Tablica 14) oboljelih od PTSP-a.

Korelacija između aktivnosti trombotične MAO-B i bodova ostvarenih na ostalim podljestvicama PANSS je izostala (Tablice 13 i 14).

Tablica 13. Spearmanova korelacija između aktivnosti trombotične MAO-B i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod pušača oboljelih od PTSP-a

Podljestvica PANSS	Spearmanova korelacija
PANSSpos	$\sigma = 0,31$
	$p < 0,001^*$
PANSSneg	$\sigma = 0,48$
	$p < 0,001^*$
PANSSgen	$\sigma = -0,01$
	$p = 0,826$
PANSStot	$\sigma = 0,31$
	$p < 0,001^*$
PANSScog	$\sigma = 0,24$
	$p < 0,001^*$

Podljestvica PANSS	Spearmanova korelacija
PANSSexc	$\sigma=0,25$
	$p<0,001^*$
PANSSpsy	$\sigma=0,28$
	$p<0,001^*$
PANSSdep	$\sigma=-0,08$
	$p=0,110$

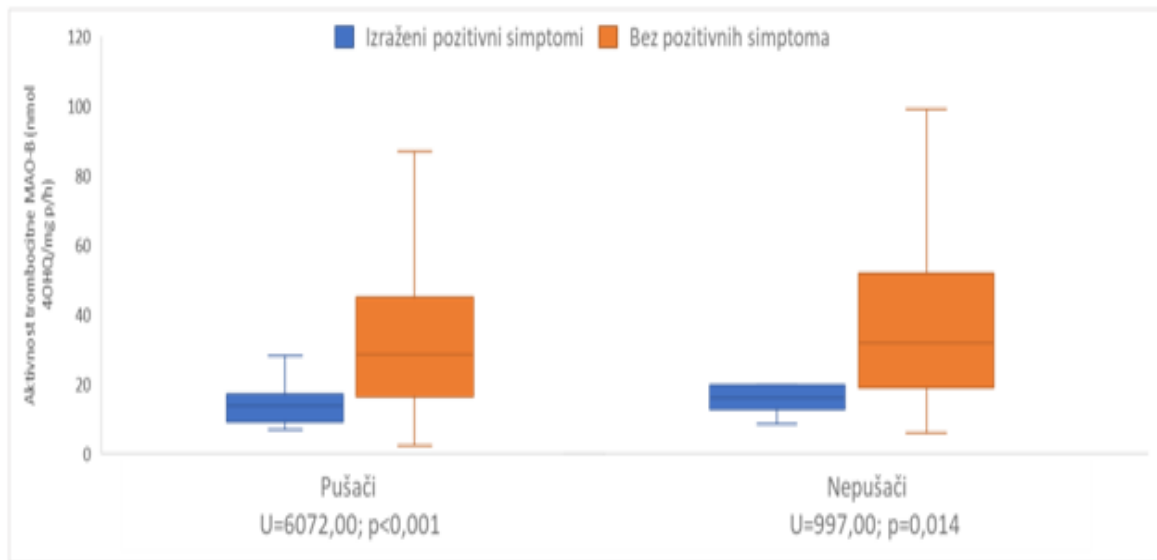
σ =Spearmanov koeficijent korelacije. *statistički značajna korelacija

Tablica 14. Spearmanova korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod nepušača oboljelih od PTSP-a

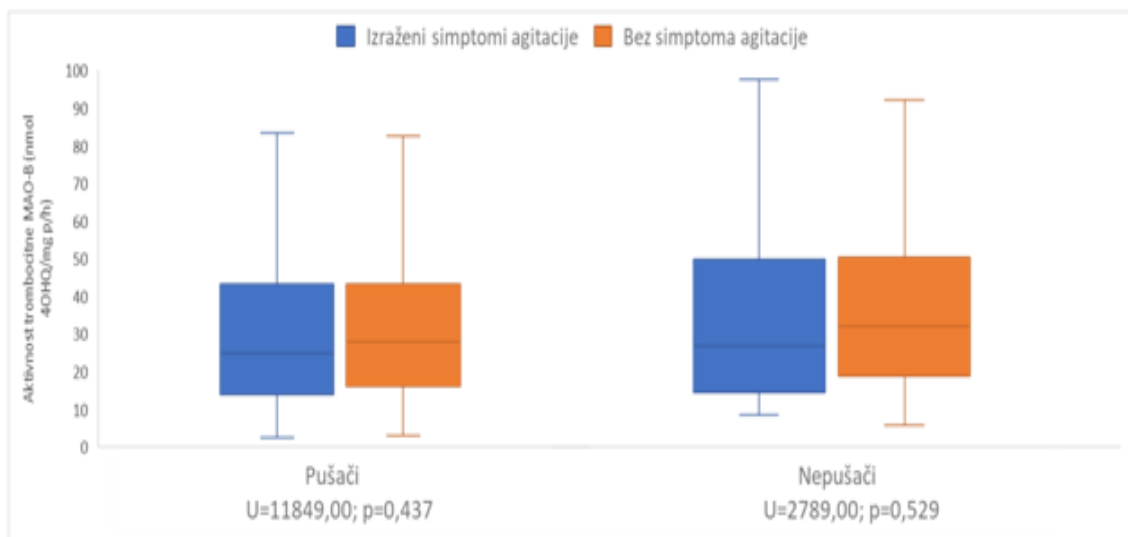
Podljestvica PANSS	Spearmanova korelacija
PANSSpos	$\sigma=0,35$
	$p<0,001^*$
PANSSneg	$\sigma=0,48$
	$p<0,001^*$
PANSSgen	$\sigma=-0,01$
	$p=0,189$
PANSStot	$\sigma=0,30$
	$p<0,001^*$
PANSScog	$\sigma=0,22$
	$p=0,003^*$
PANSSexc	$\sigma=0,25$
	$p<0,001^*$
PANSSpsy	$\sigma=0,34$
	$p<0,001^*$
PANSSdep	$\sigma=-0,12$
	$p=0,114$

σ =Spearmanov koeficijent korelacije. *statistički značajna korelacija

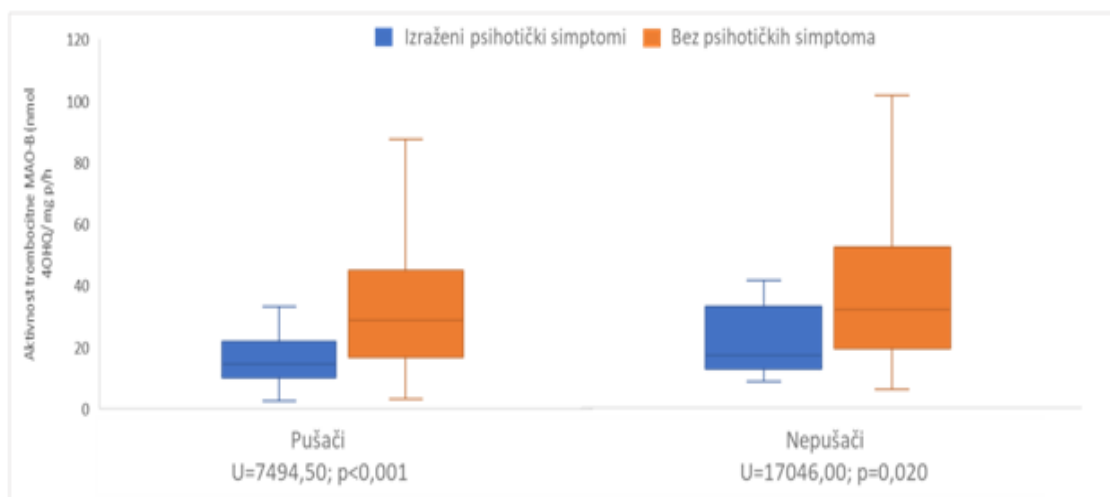
Ovisnost aktivnosti trombocitne MAO-B o izraženim simptomima procijenjenim prema lomnim vrijednostima podljestvica PANSS istražena je usporedbom aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema prisustvu pojedinih simptoma korištenjem Mann Whitney testa. Kako je već prethodno spomenuto, analize su provedene samo za bodove ostvarene na PANSS podljestvicama za pozitivne, agitirane, psihotične i depresivne simptome, budući da kod ostalih podljestvica premali broj ispitanika ostvaruje veći broj bodova od zadanih lomnih vrijednosti (Tablica 12). Rezultati prikazani Slikama 11, 13 i 14 su uputili na značajno nižu aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika s prisutnim, u odnosu na one bez izraženih simptoma procijenjenih prema PANSS podljestvicama za pozitivne, psihotične i depresivne simptome, kod pušača i nepušača, dok se aktivnost trombocitne MAO-B nije razlikovala kod pušača ili nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema prisustvu simptoma agitacije (Slika 12).



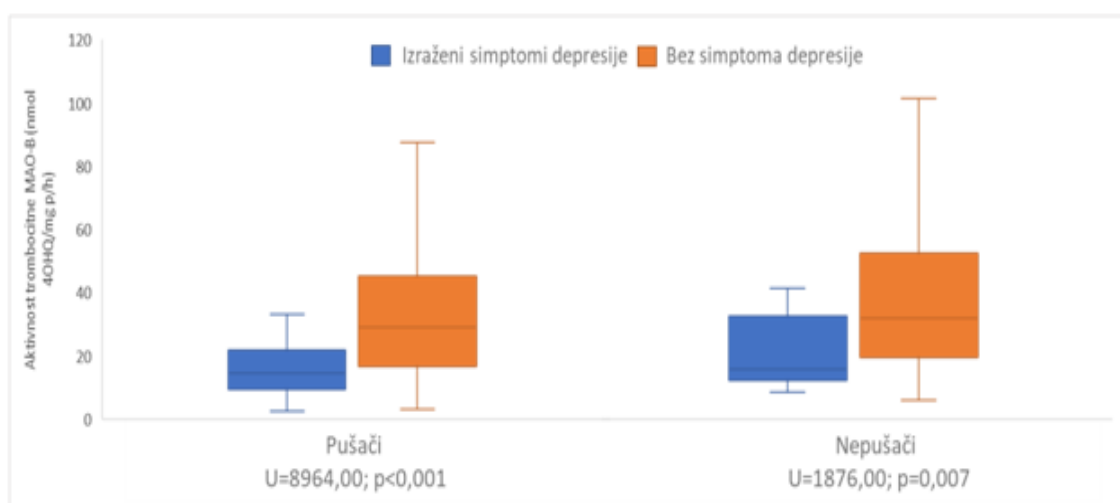
Slika 11. Aktivnost trombotične MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti pozitivnih simptoma procijenjenih PANSS podljestvicom za pozitivne simptome



Slika 12. Aktivnost trombotične MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma agitacije procijenjenih PANSS podljestvicom za agitaciju



Slika 13. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti psihotičnih simptoma procijenjenih PANSS podljestvicom za psihotične simptome



Slika 14. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma depresije procijenjenih PANSS podljestvicom za depresivne simptome.

Mann Whitney test je korišten i kako bi se provjerila povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B i prisutnosti simptoma procijenjenih prema pojedinačnim česticama PANSS ljestvice uključenim u PANSS podljestvice za pozitivne, agitirane, psihotične i depresivne simptome. Rezultati te analize su pokazali da postoji značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B ispitanika oboljelih od PTSP-a i podijeljenih prema simptomima PANSS čestica P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6 i G11 kod pušača i nepušača

(Tablice 15. i 16.), odnosno čestica G10 i G14 kod pušača (Tablica 15). Aktivnost trombocitne MAO-B je jednaka kod pušača i nepušača podijeljenih prema ostalim česticama PANSS-a (Tablice 15 i 16).

Tablica 15. Aktivnost trombocitne MAO-B kod pušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Aktivnost trombocitne MAO-B
P1	Da (broj bodova > 3)	33	15 (10,9-22,3)
	Ne	335	28,8 (16,6-45,1)
	U=8101,50; p<0,001*		
P2	Da (broj bodova > 3)	33	15,0 (10,3-22,3)
	Ne	335	28,8 (16,6-45,1)
	U=8184,00; p<0,001*		
P3	Da (broj bodova > 3)	38	15,3 (10,3-22,37)
	Ne	330	28,8 (16,6-45,1)
	U=9194,00; p<0,001*		
P4	Da (broj bodova > 3)	43	15,7 (10,9-24,3)
	Ne	325	29,1 (16,6-45,1)
	U=9965,50; p<0,001*		
P5	Da (broj bodova > 3)	3	12,7 (8,3-28,1)
	Ne	365	28,0 (15,7-43,1)
	U=815,50; p=0,144		
P6	Da (broj bodova > 3)	41	21,3 (12,7-33,0)
	Ne	327	28,1 (16,2-44,6)
	U=7819,50; p=0,082		
P7	Da (broj bodova > 3)	65	28,1 (15,0-54,3)
	Ne	303	27,9 (16,0-41,2)
	U=9302,50; p=0,484		
N5	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	368	27,9 (15,6-43,0)
	/		
G1	Da (broj bodova > 3)	87	25,2 (13,7-42,9)
	Ne	281	28,0 (16,2-43,1)
	U=12786,50; p=0,516		
G2	Da (broj bodova > 3)	125	18,3 (11,3-33,4)
	Ne	243	31,5 (19,6-46,7)
	U=20206,00; p<0,001*		
G3	Da (broj bodova > 3)	98	30,0 (16,9-49,3)
	Ne	270	25,5 (15,3-41,1)
	U=11854,00; p=0,127		
G4	Da (broj bodova > 3)	160	21,5 (13,1-38,9)
	Ne	208	30,5 (18,5-45,5)
	U=19994,50; p=0,001*		
G6	Da (broj bodova > 3)	89	14,0 (9,4-20,5)
	Ne	279	33,5 (21,6-49,7)
	U=20440; p<0,001*		

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Aktivnost trombocitne MAO-B
G8	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	368	27,9 (15,6-43,0)
	/		
G10	Da (broj bodova > 3)	6	16,1 (13,7-16,9)
	Ne	362	28,0 (15,7-43,2)
	U=1604,00; p=0,045*		
G11	Da (broj bodova > 3)	26	14,0 (10,3-21,2)
	Ne	342	28,6 (16,5-45,0)
	U=6814,50; p<0,001*		
G14	Da (broj bodova > 3)	57	21,7 (13,1-35,2)
	Ne	311	28,5 (16,2-45,1)
	U=10723,00; p=0,012*		

Aktivnost trombocitne MAO-B izražena je kao medijan (Q1-Q3). *statistički značajna razlika; Mann Whitney test

Tablica 16. Aktivnost trombocitne MAO-B kod nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Aktivnost trombocitne MAO-B
P1	Da (broj bodova > 3)	15	19,1 (12,4-32,3)
	Ne	176	31,0 (18,5-51,0)
	U=1744,00; p=0,039*		
P2	Da (broj bodova > 3)	14	16,5 (12,4-31,7)
	Ne	177	31,1 (18,8-50,6)
	U=1695,00; p=0,022*		
P3	Da (broj bodova > 3)	18	15,6 (12,1-27,5)
	Ne	173	31,8 (20,7-51,3)
	U=2290,00; p=0,001*		
P4	Da (broj bodova > 3)	17	15,7 (12,1-25,8)
	Ne	174	31,5 (20,6-50,6)
	U=2137,00; p=0,002*		
P5	Da (broj bodova > 3)	2	29,5 (8,7-50,3)
	Ne	189	30,9 (17,8-48,7)
	U=226,00; p=0,634		
P6	Da (broj bodova > 3)	26	27,0 (15,7-40,1)
	Ne	165	31,1 (18,0-50,6)
	U=2413,00; p=0,306		
P7	Da (broj bodova > 3)	25	30,2 (15,4-60,8)
	Ne	166	31,0 (18,4-46,6)
	U=2115,00; p=0,877		
N5	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	191	30,9 (17,6-48,9)
	/		

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Aktivnost trombocitne MAO-B
G1	Da (broj bodova > 3)	26	27,7 (12,4-61,5)
	Ne	165	30,9 (18,8-46,6)
	U=2281,00; p=0,604		
G2	Da (broj bodova > 3)	63	18,7 (11,7-31,9)
	Ne	128	35,2 (24,9-56,8)
	U=5952,50; p<0,001		
G3	Da (broj bodova > 3)	40	35,1 (14,3-52,0)
	Ne	151	30,3 (18,4-46,6)
	U=2914,00; p=0,733		
G4	Da (broj bodova > 3)	76	22,1 (12,3-36,6)
	Ne	115	34,6 (24,8-53,0)
	U=5921,00; p<0,001		
G6	Da (broj bodova > 3)	42	16,7 (11,6-25,0)
	Ne	149	33,7 (24,0-55,5)
	U=4923,00; p<0,001		
G8	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	191	30,9 (17,6-48,9)
	/		
G10	Da (broj bodova > 3)	5	27,5 (13,2-40,3)
	Ne	186	30,9 (17,8-48,9)
	U=503,00; p=0,755		
G11	Da (broj bodova > 3)	13	13,2 (12,2-17,2)
	Ne	178	31,8 (20,6-51,3)
	U=1812,00; p=0,001		
G14	Da (broj bodova > 3)	27	30,9 (17,2-60,3)
	Ne	164	30,9 (17,7-48,8)
	U=2171,00; p=0,872		

Aktivnost trombocitne MAO-B izražena je kao medijan (Q1-Q3). *statistički značajna razlika; Mann Whitney test.

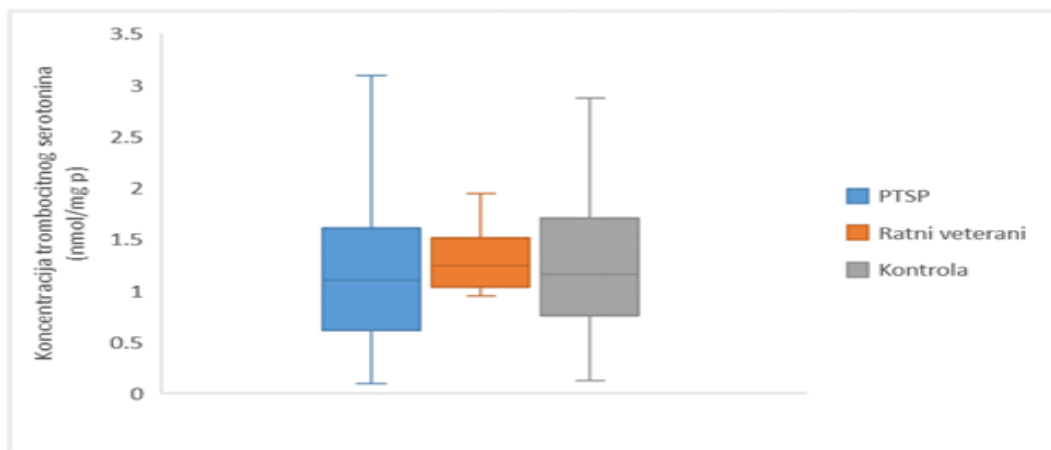
4.3. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA

4.3.1. Koncentracija trombocitnog serotonina u ispitanika s PTSP-om, ispitanika bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika

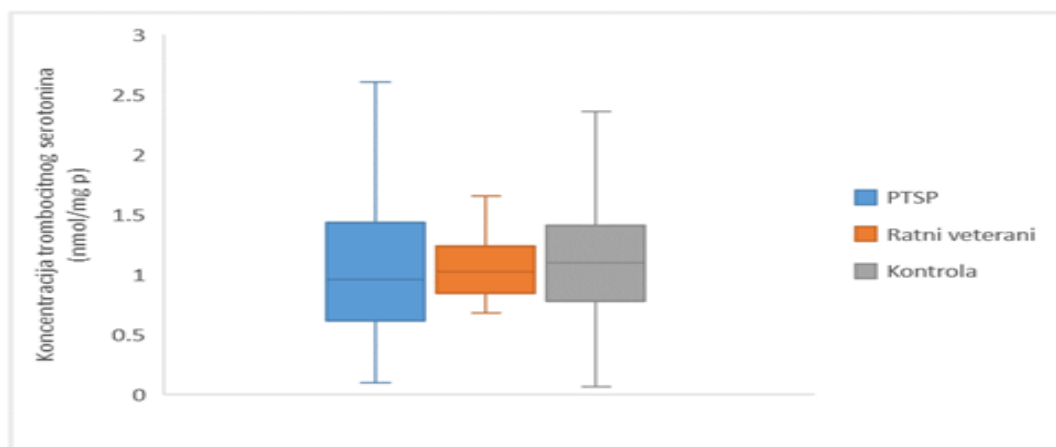
Koncentracija 5-HT-a izmjerena je spektrofotometrijskom metodom u trombocitima 1053 ispitanika studije. Višestruka regresijska analiza ($F=3,18$; $p=0,023$; $\text{Rad}^2=0,006$) je pokazala da je utjecaj dobi na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a zanemariv ($\beta_{\text{dob}}=-0,017$; $p_{\text{dob}}=0,574$), dok značajan utjecaj imaju

dijagnoza ($\beta_{\text{dijagnoza}}=0,085$; $p_{\text{dijagnoza}}=0,008$) i pušenje ($\beta_{\text{pušenje}}=-0,072$; $p_{\text{pušenje}}=0,026$). Slijedom navedenog sve daljnje usporedbe koncentracije trombocitnog 5-HT-a su učinjene uz podjelu po pušenju.

Unatoč rezultatima višestruke regresijske analize, pokazalo se da ne postoji značajna razlika ($H=3,54$; $p=0,170$) u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a kod pušača podijeljenih na oboljele od PTSP-a, ratne veterane bez PTSP-a i zdrave kontrolne ispitanike (Slika 15). Kod nepušača podijeljenih na oboljele od PTSP-a, ratne veterane bez PTSP-a i zdrave kontrolne ispitanike također nije bilo značajne razlike u koncentraciji 5-HT-a, naime utvrđena je samo granična razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između skupina ($H=5,93$; $p=0,052$), (Slika 16).



Slika 15. Koncentracija trombocitnog serotonina kod pušača podijeljenih prema dijagnozi



Slika 16. Koncentracija trombocitnog serotonina kod nepušača podijeljenih prema dijagnozi

4.3.2. Koncentracija trombocitnog serotonina i težina simptoma PTSP-a prema ljestvici CAPS

Kako bi se provjerilo postoji li utjecaj težine simptoma PTSP-a na koncentraciju 5-HT-a u osoba oboljelih od PTSP-a, ispitana je Spearmanova korelacija i proveden Kruskal Wallis test s vrijednostima koncentracije trombocitnog 5-HT-a i bodova ostvarenih na ljestvici CAPS kao varijablama. Ustanovljeno je da kod pušača oboljelih od PTSP-a ne postoji značajna korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i ukupnih ($\rho=0,06$; $p=0,249$) ili broja bodova ostvarenih prema kriterijima B ($\rho=0,03$; $p=0,561$), C ($\rho=0,08$; $p=0,136$) i D ($\rho=0,08$, $p=0,143$) ljestvice CAPS. Izostala je i značajna korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i ukupnih ($\rho=0,01$; $p=0,901$) ili broja bodova ostvarenih prema kriterijima B ($\rho=0,06$; $p=0,382$), C ($\rho=0,02$; $p=0,841$) i D ($\rho=0,01$; $p=0,929$) ljestvice CAPS kod nepušača oboljelih od PTSP-a. Izostanak povezanosti koncentracije trombocitnog 5-HT-a i težine simptoma PTSP-a procijenjene ljestvicom CAPS potvrđena je i testom Kruskal Wallis. Naime, koncentracija 5-HT-a je bila jednaka i nije se razlikovala u trombocitima pušača (Slika 17) i nepušača (Slika 18) oboljelih od PTSP-a s lakšim, umjerenim i težim simptomima PTSP-a.



Slika 17. Koncentracija trombocitnog serotonina kod pušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS



Slika 18. Koncentracija trombocitnog serotonina kod nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS

4.3.3. Koncentracija trombocitnog serotonina i prisutnost simptoma prema ljestvicama PANSS

Prilikom istraživanja međusobnog odnosa koncentracije trombocitnog 5-HT-a u osoba oboljelih od PTSP-a i simptoma procijenjenih podljestvicama PANSS, pronađena je samo vrlo slaba pozitivna korelacija ($\rho=0,11$; $p=0,041$) između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i ukupnog broja bodova ostvarenog na ljestvici PANSS kod pušača (Tablica 17). Nije utvrđena značajna korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i drugih simptoma procijenjenih podljestvicama PANSS (Tablica 17).

Tablica 17. Spearmanova korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod pušača oboljelih od PTSP-a

Podljestvica PANSS	Spearmanova korelacija
PANSSpos	$\sigma=0,07$
	$p=0,173$
PANSSneg	$\sigma=0,09$
	$p=0,082$
PANSSgen	$\sigma=0,07$
	$p=0,171$
PANSStot	$\sigma=0,11$
	$p=0,040^*$
PANSScog	$\sigma=0,03$
	$p=0,512$
PANSSexc	$\sigma=0,07$
	$p=0,160$
PANSSpsy	$\sigma=0,08$
	$p=0,143$
PANSSdep	$\sigma=0,06$
	$p=0,233$

σ =Spearmanov koeficijent korelacije. *statistički značajna korelacija

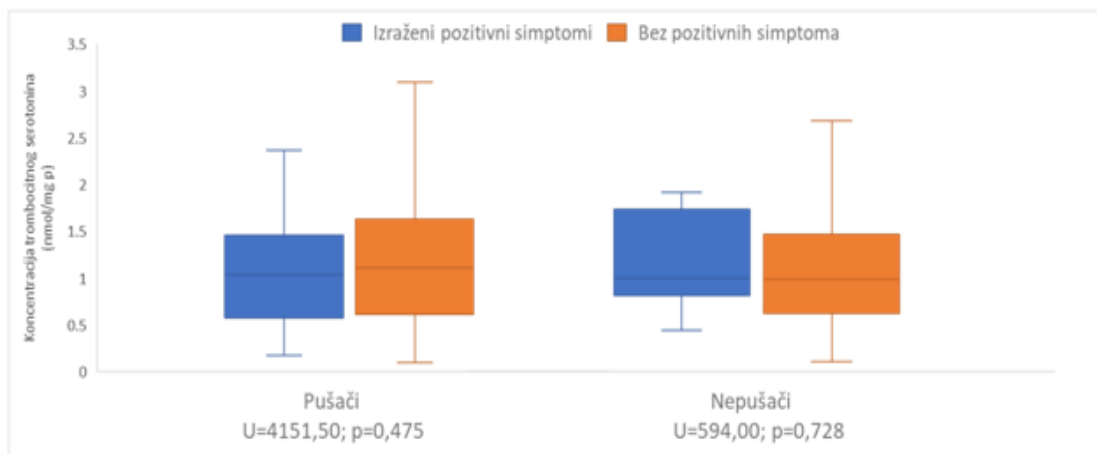
Tablica 18. Spearmanova korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod nepušača oboljelih od PTSP-a

Podljestvica PANSS	Spearmanova korelacija
PANSSpos	$\sigma=0,11$
	$p=0,133$
PANSSneg	$\sigma=0,05$
	$p=0,498$
PANSSgen	$\sigma=0,05$
	$p=0,482$
PANSStot	$\sigma=0,07$
	$p=0,368$
PANSScog	$\sigma=0,08$
	$p=0,282$
PANSSexc	$\sigma=0,04$
	$p=0,620$
PANSSpsy	$\sigma=0,13$
	$p=0,080$
PANSSdep	$\sigma=0,04$
	$p=0,565$

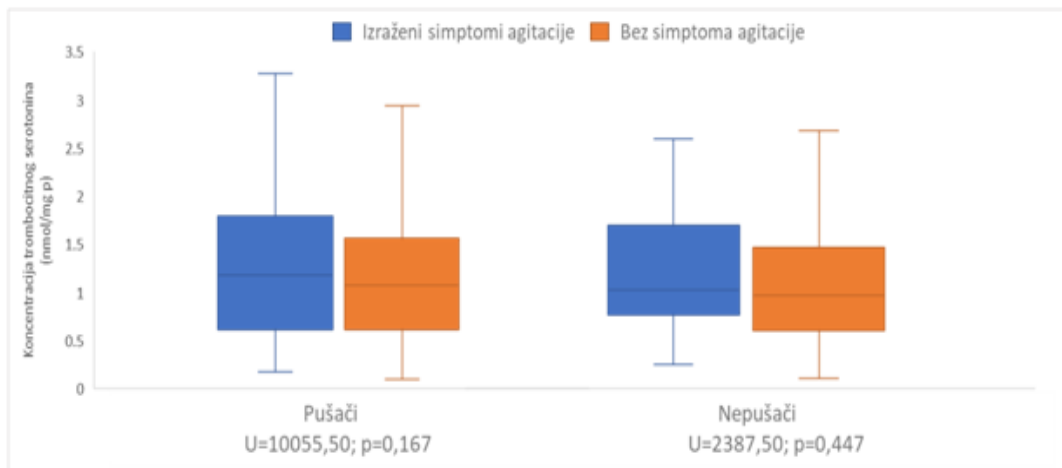
σ =Spearmanov koeficijent korelacije.

Korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i bodova ostvarenih na svim podljestvicama PANSS je izostala kod nepušača oboljelih od PTSP-a (Tablica 18).

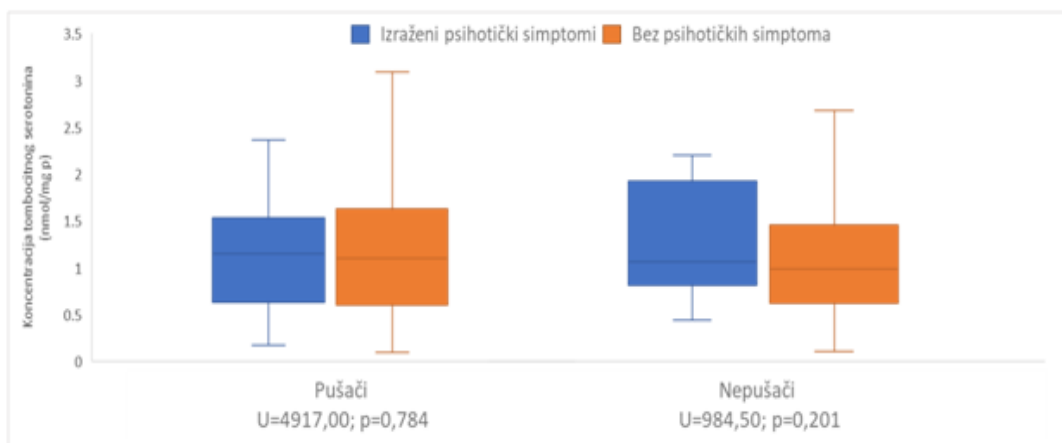
Daljnijim analizama istražena je povezanost prisutnosti simptoma procijenjenih prema lomnim vrijednostima pojedinih podljestvica kao i samih čestica ljestvice PANSS. Pritom su analize uključile samo PANSS podljestvice za pozitivne, agitirane, psihotične i depresivne simptome, budući da kod ostalih podljestvica premali broj ispitanika ostvaruje veći broj bodova od zadanih lomnih vrijednosti (Tablica 12.). Rezultati prikazani slikama 19., 20., 21. i 22. su uputili na izostanak značajne razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a kod osoba oboljelih od PTSP-a s izraženim, u odnosu na one s neizraženim, simptomima procijenjenim prema PANSS podljestvicama za pozitivne, agitirane, psihotične i depresivne simptome, bez obzira jesu li pušači ili nepušači.



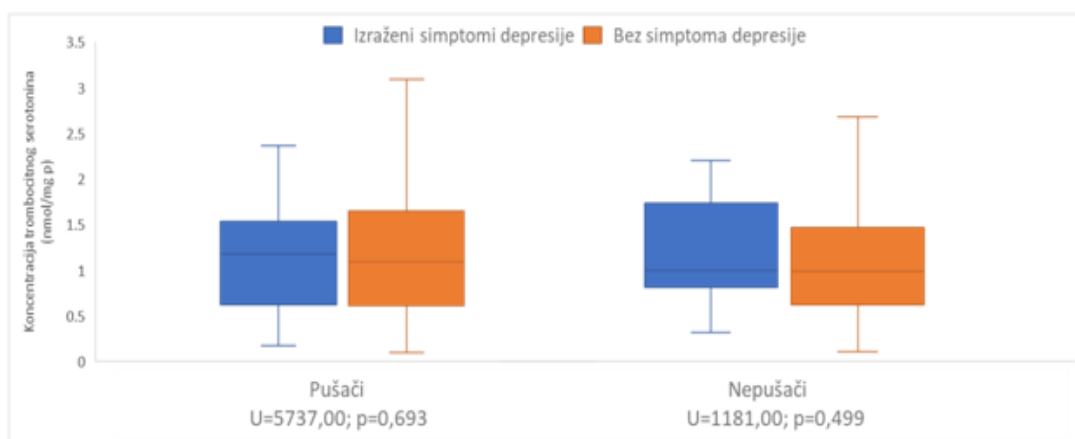
Slika 19. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti pozitivnih simptoma procijenjenih podljestvicom PANSS pozitivni simptomi



Slika 20. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma agitacije procijenjenih podljestvicom PANSS agitacije



Slika 21. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti psihotičnih simptoma procijenjenih podljestvicom PANSS psihotični simptomi



Slika 22. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma depresije procijenjenih podljestvicom PANSS depresivni simptomi

Osim povezanosti koncentracije trombocitnog 5-HT-a sa simptomima procijenjenim pojedinim podljestvicama PANSS, ispitana je i povezanost sa simptomima procijenjenim prema pojedinačnim česticama PANSS ljestvice uključenim u PANSS podljestvice za pozitivne, agitirane, psihotične i depresivne simptome. Rezultati te analize su pokazali da postoji značajna razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a u nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema prisutnosti simptoma PANSS čestice P6 (Tablica 19). Naime, ispitanici nepušači koji su razvili simptome sumnjičavosti i proganjanja (čestica P6) imali su značajno višu koncentraciju 5-HT-a od nepušača oboljelih od PTSP-a koji nisu imali izražene simptome sumnjičavosti i proganjanja. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a se ne razlikuje kod pušača i nepušača podijeljenih prema ostalim česticama PANSS-a (Tablice 19. i 20.).

Tablica 19. Koncentracija trombocitnog serotonina kod pušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Koncentracija trombocitnog serotonina
P1	Da (broj bodova > 3)	33	1,17 (0,64-1,59)
	Ne	335	1,10 (0,61-1,61)
			U=5232,00; p=0,612
P2	Da (broj bodova > 3)	33	1,17 (0,64-1,54)
	Ne	335	1,10 (0,61-1,62)
			U=5250,50; p=0,635
P3	Da (broj bodova > 3)	38	1,22 (0,64-1,54)
	Ne	330	1,08 (0,61-1,62)
			U=5898,50; p=0,550

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Koncentracija trombocitnog serotonina
P4	Da (broj bodova > 3)	43	1,04 (0,57-1,47)
	Ne	325	1,11 (0,62-1,65)
			U=7564,00; p=0,379
P5	Da (broj bodova > 3)	3	1,79 (1,46-1,88)
	Ne	365	1,10 (0,61-1,58)
			U=246,50; p=0,101
P6	Da (broj bodova > 3)	41	1,30 (1-1,59)
	Ne	327	1,07 (0,58-1,61)
			U=5660,00; p=0,104
P7	Da (broj bodova > 3)	65	1,04 (0,55-1,53)
	Ne	303	1,12 (0,63-1,62)
			U=10435,00; p=0,450
N5	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	368	1,11 (0,62-1,60)
			/
G1	Da (broj bodova > 3)	87	1,12 (0,63-1,59)
	Ne	281	1,1 (0,61-1,61)
			U=11645,00; p=0,505
G2	Da (broj bodova > 3)	125	1,13 (0,65-1,52)
	Ne	243	1,07 (0,56-1,72)
			U=15271,00; p=0,931
G3	Da (broj bodova > 3)	98	1,28 (0,59-1,72)
	Ne	270	1,06 (0,62-1,54)
			U=12007,00; p=0,175
G4	Da (broj bodova > 3)	160	1,12 (0,65-1,63)
	Ne	208	1,10 (0,52-1,59)
			U=15699,00; p=0,352
G6	Da (broj bodova > 3)	89	1,13 (0,78-1,46)
	Ne	279	1,08 (0,53-1,70)
			U=12219,00; p=0,822
G8	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	368	1,11 (0,62-1,60)
			/
G10	Da (broj bodova > 3)	6	0,95 (0,36-1,87)
	Ne	362	1,11 (0,62-1,59)
			U=1156,00; p=0,786
G11	Da (broj bodova > 3)	26	1,15 (0,64-1,5)
	Ne	342	1,10 (0,61-1,62)
			U=4287,00; p=0,761
G14	Da (broj bodova > 3)	57	1,18 (0,64-1,59)
	Ne	311	1,07 (0,61-1,61)
			U=8182,00; p=0,356

Koncentracija trombocitnog serotonina izražena je kao medijan (Q1-Q3)

Tablica 20. Koncentracija trombocitnog serotonina kod nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Koncentracija trombocitnog serotonina
P1	Da (broj bodova > 3)	15	0,89 (0,77-1,69)
	Ne	176	0,97 (0,61-1,43)
			U=1306,00; p=0,946
P2	Da (broj bodova > 3)	14	1,04 (0,79-1,87)
	Ne	177	0,96 (0,61-1,42)
			U=1060,50; p=0,370
P3	Da (broj bodova > 3)	18	0,94 (0,77-1,69)
	Ne	173	0,96 (0,61-1,42)
			U=1410,00; p=0,510
P4	Da (broj bodova > 3)	17	0,95 (0,72-1,4)
	Ne	174	0,96 (0,62-1,43)
			U=1539,00; p=0,783
P5	Da (broj bodova > 3)	2	0,99 (0,72-1,25)
	Ne	189	0,96 (0,62-1,43)
			U=195,00; p=0,943
P6	Da (broj bodova > 3)	26	1,20 (0,81-1,87)
	Ne	165	0,93 (0,58-1,40)
			U=1543,00; p=0,022*
P7	Da (broj bodova > 3)	25	1,10 (0,81-1,86)
	Ne	166	0,93 (0,59-1,40)
			U=1575,00; p=0,052
N5	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	191	0,96 (0,62-1,43)
			/
G1	Da (broj bodova > 3)	26	1,12 (0,79-1,87)
	Ne	165	0,93 (0,61-1,39)
			U=1778,00; p=0,161
G2	Da (broj bodova > 3)	63	0,94 (0,71-1,35)
	Ne	128	0,96 (0,61-1,53)
			U=4175,00; p=0,691
G3	Da (broj bodova > 3)	40	0,97 (0,77-1,47)
	Ne	151	0,96 (0,59-1,43)
			U=2829,00; p=0,539
G4	Da (broj bodova > 3)	76	0,94(0,71-1,45)
	Ne	115	0,97(0,56-1,43)
			U=4327,50; p=0,910
G6	Da (broj bodova > 3)	42	0,9 (0,71-1,35)
	Ne	149	0,99 (0,59-1,51)
			U=3255,00; p=0,690

Čestica PANSS	Prisutnost simptoma	N	Koncentracija trombocitnog serotonina
G8	Da (broj bodova > 3)	0	/
	Ne	191	0,96 (0,62-1,43)
			/
G10	Da (broj bodova > 3)	5	0,80 (0,79-1,88)
	Ne	186	0,96 (0,62-1,43)
			U=429,00; p=0,768
G11	Da (broj bodova > 3)	13	0,91 (0,79-1,19)
	Ne	178	0,96 (0,61-1,48)
			U=1177,50; p=0,915
G14	Da (broj bodova > 3)	27	1,19 (0,71-1,69)
	Ne	164	0,95 (0,61-1,40)
			U=1916,50; p=0,264

Koncentracija trombocitnog serotonina izražena je kao medijan (Q1-Q3). *statistički značajna razlika, Mann Whitney test.

5. RASPRAVA

5. RASPRAVA

Primjena biomarkera u složenim psihijatrijskim poremećajima poput PTSP-a, može olakšati dijagnozu bolesti poboljšanjem dijagnostičkih postupaka, prognozu (rizik) razvoja kao i predviđanje tijeka bolesti. Iako se biomarkeri PTSP-a također mogu podijeliti na periferne i središnje, budući da je PTSP bolest sistemske prirode, pojedini biomarkeri iz mozga bolesnika s PTSP-om povezuju se s promjenama biomarkera u krvi (Svob Strac, 2018). Teranostički biomarkeri su oni pokazatelji koji se mogu koristiti za dijagnostiku, predviđanje razvoja bolesti, njezinih podtipova, različitih simptoma i poremećaja ponašanja kao i u odgovoru na liječenje (Pivac, 2019).

U ovoj radnji je istražena povezanost perifernih biomarkera, aktivnost MAO-B u trombocitima i koncentracije trombocitnog 5-HT-a, sa PTSP-om, te sa kliničkim simptomima u ispitanika s PTSP-om.

Glavni rezultati, vezani za aktivnost MAO-B i PTSP i simptome PTSP-a:

- na aktivnost MAO-B u trombocitima utjecala je dijagnoza i pušački status; jer pušenje smanjuje tu aktivnost;
- veterani s PTSP-om, bilo pušači ili nepušači, imali su povišenu aktivnost MAO-B u trombocitima prema ratnim veteranima koji nisu razvili PTSP;
- aktivnost MAO-B u trombocitima bila je najviša u pušača i nepušača s PTSP-om koji su razvili najteže traumatske simptome, mjerene ljestvicom CAPS, prema ispitanicima s PTSP-om koji su imali blage ili umjerene CAPS simptome;
- taj je nalaz potvrđen sa značajnom pozitivnom korelacijom između MAO-B i ukupnog broja bodova na ljestvici CAPS, odnosno ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B (ponovno proživljavanje traume), C (izbjegavanje svega što podsjeća na traumu) i D (povećana pobuđenost) ljestvice CAPS kod pušača i nepušača s PTSP-om;
- ispitanici s PTSP-om (pušači i nepušači) imali su značajno nižu aktivnost trombocitne MAO-B kada su razvili i imali jače izražene pozitivne, psihotične i depresivne simptome, mjerenim podljestvicama PANSS u odnosu na ispitanike, pušače i nepušače, bez izraženih simptoma procijenjenih prema PANSS podljestvicama za pozitivne, psihotične i depresivne simptome;
- značajno niža aktivnost trombocitne MAO-B pronađena je u pušača sa izraženim simptomima na PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6, G10, G11 i G14 prema ispitanicima koji nisu imali izražene simptome na tim česticama; a kod nepušača je utvrđena snižena aktivnost trombocitne MAO-B u ispitanika koji su imali izražene simptome mjerene PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6 i G11 prema nepušačima koji nisu imali izražene te simptome.

Glavni rezultati vezani za koncentraciju trombocitnog serotonina (5-HT) i PTSP i simptome PTSP-a:

- iako je regresijska analiza pokazala značajan utjecaj dijagnoza i pušenja na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, kada su ispitanici podijeljeni prema dijagnozi i pušenju nisu utvrđene značajne razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između pušača i nepušača s PTSP-om, zdravih kontrolnih ispitanika i veterana koji nisu razvili PTSP;
- koncentracija 5-HT-a nije se razlikovala između pušača i nepušača oboljelih od PTSP-a s lakšim, umjerenim i težim simptomima PTSP-a;
- nije bilo značajne razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika podijeljenih na one sa lakšim, umjerenim i težim simptomima PTSP-a mjereni ljestvicom CAPS;
- nije utvrđena korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i broja bodova na ljestvici CAPS, odnosno ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B (ponovno proživljavanje traume), C (izbjegavanje svega što podsjeća na traumu) i D (povećana pobuđenost) ljestvice CAPS;
- kod nepušača s PTSP-om utvrđena je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s izraženim simptomima na čestici P6 skale PANSS (sumnjičavost / proganjanje) u odnosu na ispitanike koji nisu razvili te simptome;
- koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije bila povezana sa svim ostalim simptomima na skali PANSS ili s brojem bodova na podljestvicama PANSS skale.

Smatra se da je serotoninski sustav, radi svoje uloge u nadzoru raspoloženja, emocija i ponašanja (Stahl, 1998), ključan za razvoj simptoma PTSP-a (Zhao i sur., 2017). Kako trombociti i serotoninski neuroni imaju slične elemente 5-HT sustava kao što su unos, pohrana, otpuštanje i razgradnja 5-HT-a, te prisutnost serotoninskog transportera (5-HTT), enzima MAO-B i 5-HT_{2A} receptore, smatra se da se ovi parametri u trombocitima mogu koristiti kao periferni pokazatelji određenih neuropsihijatrijskih bolesti (Camacho i Dimsdale, 2000; Ehrlich i Humpel, 2012), te različitih simptoma PTSP-a (Svob Strac, 2018). Trombociti su djelomičan ali validan i lako dostupan model središnjeg 5-HT sustava i koriste se kao lako dostupni periferni model za istraživanja psihijatrijskih poremećaja (Camacho i Dimsdale, 2000; Ehrlich i Humpel, 2012; Stahl, 1985; Yubero-Lahoz i sur., 2013). Trombociti su, uz 5-HT-e neurone i enterokromafine stanice, najbogatiji izvor 5-HT-a. Iako se trombociti strukturno, funkcionalno i ontogenetski razlikuju od neurona, određeni elementi trombocitnog 5-HT sustava gotovo su identični onima u 5-HT neuronima. Te se sličnosti temelje na sličnom unosu 5-HT-a te sličnim procesima pohrane i otpuštanja 5-HT-a (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i sur., 2019). Sličnosti između serotoninskih pokazatelja u trombocitima i onih u neuronima omogućili su korištenje perifernog modela, trombocita

koji su lako dostupan biološki materijal, kako bi se dobio djelomičan uvid u neke dijelove funkcioniranja 5-HT sustava koji su slični onim u neuronima (Pivac i sur., 2007; 2013). U svrhu otkrivanja biološke podloge PTSP-a i predviđanja nastanka i razvoja različitih simptoma koji ga prate, istražuju se validni periferni biomarkeri koji će iz lako dostupnih humanih uzoraka (npr. krvi) ponuditi pokazatelje tih promjena (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i Ramsey, 2016; Pivac, 2019; Pivac i sur., 2020). Upravo stoga, u ovom istraživanju cilj je bio analizirati lako dostupne periferne pokazatelje kliničkih simptoma u PTSP-u, te utvrditi povezanost MAO-B i 5-HT-a u trombocitima bolesnika s PTSP-om, te s traumatskim, psihotičnim, agresivnim, kognitivnim, depresivnim, pozitivnim i negativnim simptomima u ispitanika s PTSP-om.

5.1. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA I PTSP

Enzim MAO-B oksidira tj. razgrađuje primarno amine feniletilamin, benzilamin i oktopamin, dok oba podtipa MAO deaminiraju dopamin i tiramin (Naoi i sur., 2016). Taj je tip MAO (MAO-B) predominantno lokaliziran u mozgu i čini oko 80% totalne MAO aktivnosti (Bortolato i Shih, 2011). U regijama u kojima MAO-A nije prisutan, oblik MAO-B preuzima funkciju MAO-A i može sudjelovati u razgradnji 5HT-a (Bortolato i Shih, 2011). Na periferiji u trombocitima i limfocitima postoji MAO-B oblik. Upravo radi važne MAO-B funkcije a to je razgradnje dopamina i 5-HT-a, aktivnost MAO-B u trombocitima se koristi kao valjani pokazatelj promjena u serotoninском trombocitnom sustavu koji je sličan onome u neuronima (Asor i Ben-Shachar, 2012; Camacho i Dimsdale, 2000; Yubero-Lahoz i sur., 2013).

Neurobiološka podloga PTSP-a povezuje se s abnormalnom funkcijom neuroendokrinih, neurotrofnih, imunih i neurotransmitterskih sustava (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i sur., 2007; 2013, 2020). Pokazano je da su periferni biološki markeri, koji upućuju na aktivnost središnjih neurotransitorskih ili neuroendokrinih sustava, promijenjeni u PTSP-u. Razina noradrenalina je povišena u plazmi osoba oboljelih od PTSP-a, dok je razina dopamina povišena u plazmi i urinu osoba koje boluju od PTSP-a (Mustapic i sur., 2007). Naime, povišene koncentracije dopamina u plazmi (Hamner i Diamond, 1993) i urinu (Glover i sur., 2003), ali i povišene vrijednosti noradrenalina u plazmi (Yehuda i sur., 1998) su utvrđene u ispitanika s PTSP-om prema kontrolnim ispitanicima. U ispitanicima s PTSP-om hrvatskog porijekla pronađena je snižena aktivnost perifernih enzima kao što su dopamin beta hidroksilaza (DBH) u plazmi (Mustapic i sur., 2007) prema veteranima bez PTSP-a, i povišena aktivnost MAO-B u trombocitima u PTSP-u (Pivac i sur., 2007) prema vrijednostima u kontrolnim ispitanicima. Istraživanja perifernih bioloških pokazatelja središnjih neurotransitorskih i neuroendokrinih sustava, te njihovih signalnih puteva, mogu doprinijeti boljem razumijevanju kompleksnog odnosa između tih

neurobioloških sustava i etiopatogeneze i liječenja PTSP-a (Nedic Erjavec i sur., 2020; Pivac i sur., 2007; 2013, 2020).

U ovo istraživanje je uključeno 1053 ispitanika muškog spola od kojih 559 ispitanika oboljelih od PTSP izazvanog ratnim iskustvom, 62 ratna veterana bez PTSP-a te 432 zdrava kontrolna ispitanika. Iako su ispitanici s PTSP-om i zdravi kontrolni ispitanici spareni po dobi, ratni veterani bez PTSP-a bili su značajno mlađi od ispitanika oboljelih od PTSP-a i zdravih kontrolnih ispitanika. Budući da je za ovo istraživanje bilo vrlo važno uključiti i skupinu ratnih veterana koji su bili izloženi istom traumatskom borbenom iskustvu a nisu razvili PTSP, nije bilo moguće spariti po dobi tu skupinu ispitanika sa skupinom ispitanika s PTSP-om.

Zhang i sur. (2009) predlažu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a i aktivnost MAO-B u trombocitima kao potencijalne periferne biomarkera za PTSP. U skladu s tim prijedlogom su istražene povezanosti između MAO-B i 5-HT-a u trombocitima s PTSP-om i sa simptomima koji se javljaju u PTSP-u.

Različiti simptomi koji se javljaju u PTSP-u su bili kod ispitanika oboljelih od PTSP-a evaluirani prema broju ostvarenih bodova na kliničkoj skali za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS) te ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS). Obzirom na ozbiljnost simptoma PTSP-a procijenjenih prema broju bodova ostvarenih na ljestvici CAPS, ispitanici su podijeljeni na one s blagim (ukupan broj bodova 46 do 65; N=43 (7,7%)), umjerenim (ukupan broj bodova 66 do 95; N=121 (21,6 %)) i težim (ukupan broj bodova 96 do 136; N=395; 70,7 %) simptomima. CAPS je standardni dijagnostički intervju za PTSP i pokazuje izvrsna psihometrijska svojstva, i ta ljestvica je mjerni instrument s kojim se uspoređuju svi ostali instrumenti i sadrži pitanja koja odgovaraju dijagnostičkim kriterijima prema DSM-u (Weathers i sur., 1999). Druge studije također su uputile da je klaster simptoma izbjegavanja i obamrlosti oznaka psihopatologije kod PTSP-a (Ehlers i sur., 1998; Maes, 1998; North i sur., 1999). Istraživanje koja je uključivalo 61 ratnog veterana sa dijagnozom PTSP-a u borbenom sektoru najmanje tri mjeseca pokazalo je broj bodova na skali CAPS-a više od 40, dok su kontrolni ispitanici, koji su također sudjelovali u izravnim ratnim djelovanjima, ali nisu imali PTSP, imale na CAPS skali manje od 20 bodova (Lindqvist i sur., 2017). Prema rezultatima (Kovacic, 2010), bodovi na CAPS skali, koji upućuju na težinu PTSP simptoma, bili su najviši kod ispitanika s psihotičnim PTSP-om, i prema intenzitetu su odgovarali teškom stupnju PTSP-a, dok je kod ispitanika sa PTSP-om, PTSP i depresijom te PTSP-om i drugim psihijatrijskim komorbidnim poremećajima bila riječ o srednje teškom stupnju PTSP-a. Ovi rezultati su konzistentni s ranijim istraživanjima (Hamner, 1997; Hamner i sur., 2003; Kozaric-Kovacic, 2001; 2005) koji govore u prilog težih kliničkih slika kod psihotičnog PTSP-a, a koji su također potvrđeni i povećanim brojem bodova na CAPS skali. CAPS skala je najšire primjenjivani strukturirani intervju za PTSP i

pokazala se korisnom za različite kliničke i istraživačke procjene (Weathers i sur., 2009). Ona se također smatra standardnim instrumentom za PTSP: istražene su njezine psihometrijske karakteristike na hrvatskoj populaciji, koje su se pokazale vrlo dobrima i koeficijent unutarnje konzistencije CAPS skale ili Cronbachov α je iznosio 0,74 (Bacic, 2008). Inače, taj koeficijent unutarnje konzistencije CAPS skale (Cronbachov α) za sve tri skupine simptoma kreće se u rasponu od 0,73 do 0,85 (Paunović i Ost, 2005), a dobiveni rezultati su potvrdili konvergentnu valjanost tog instrumenta. Bodovi koji pokazuju težinu traumatskog iskustva nisu bili povezani s ukupnim brojem bodova na skali ranog traumatskog iskustva, međutim pronađena je pozitivna korelacija između težine traumatskog iskustva i bodova za emocionalno zlostavljanje u djetinjstvu kod 363 ispitanika s PTSP-om (Jaksic i sur., 2020).

Prema podacima iz literature aktivnost MAO-B u trombocitima se istražuje kao periferni pokazatelj određenih poremećaja te posebice poremećenog tj. agresivnog ponašanja (Nikolac Perkovic i sur., 2016; Svob Strac i sur., 2016). Istraživanja na hrvatskim ispitanicima su potvrdila promjene i to porast aktivnosti MAO-B u trombocitima kod ispitanika s kroničnim alkoholizmom (Nedic Erjavec i sur., 2014; Pivac i sur., 2005), te u agitiranih pacijenata s poremećajem ponašanja i pacijenata sa shizofrenijom (Nikolac Perkovic i sur., 2016), ali i kod mlađih adolescenata smještenih u popravne domove, bez obzira na dijagnozu (Podobnik i sur., 2020) prema odgovarajućim neagresivnim ili kontrolnim ispitanicima.

U literaturi postoje raznoliki i neujednačeni podatci o aktivnosti MAO-B u PTSP-u. Radi toga je u ovom istraživanju aktivnost MAO-B određena u trombocitima 1053 ispitanika studije. Obzirom na iz literature poznat podatak o utjecaju pušenja na aktivnost trombocitne MAO-B (Pivac i sur., 2005, 2006, 2007), sve analize su učinjene uz podjelu ispitanika prema tome jesu li pušači cigareta ili nisu. Višestruka regresijska analiza je pokazala da je utjecaj dobi na aktivnost trombocitne MAO-B zanemariv, dok je utjecaj dijagnoze bio značajan. Naime kod podjele ispitanika prema dijagnozi (Kruskal Wallisova analiza varijance rangova) uočena je značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B kod pušača kao i kod nepušača oboljelih od PTSP-a, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih kontrolnih ispitanika. Pritom su pušači i nepušači, ratni veterani bez PTSP-a, imali značajno niže vrijednosti aktivnosti trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike s PTSP-om i zdrave kontrolne ispitanike u skupini pušača odnosno nepušača. Veterani s PTSP-om imali su značajno više vrijednosti aktivnosti trombocitne MAO-B u odnosu na veterane bez PTSP-a. Međutim, aktivnost trombocitne MAO-B nije se razlikovala između pušača s PTSP-om i zdravih kontrolnih ispitanika, pušača, kao niti između nepušača s PTSP-om i zdravih kontrolnih ispitanika, nepušača. Navedeni rezultati ne slažu s rezultatima ranijih istraživanja gdje nije utvrđena značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između hrvatskih veterana sa ili bez PTSP-a i ratnih veterana kada je bio uključen manji broja ispitanika (Pivac i sur., 2002). Slične vrijednosti aktivnosti MAO-B su također utvrđene u hrvatskih ispitanika s kroničnim alkoholizmom koji su uz

ovisnost o alkoholu razvili i PTSP prema ovisnim ispitanicima o alkoholu bez PTSP-a (Pivac i sur., 2005). Razlike u dijagnozama i broju ispitanika mogu drastično utjecati na dobivene rezultate. S druge strane, se rezultati slažu s prijašnjim rezultatima gdje je pronađena povišena aktivnost MAO-B u trombocitima u hrvatskih veterana s PTSP-om u odnosu na veterane bez PTSP-a ili na kontrolne ispitanike (Pivac i sur., 2007). Ti su rezultati sukladni sadašnjim rezultatima, no rezultati ove studije su potvrđeni na izrazito velikom uzorku. Sukladno tim rezultatima, u ovoj je studiji na velikom broju hrvatskih ispitanika potvrđen nalaz da ispitanici s PTSP-om imaju povišenu aktivnosti trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike, ratne veterane, koji su proživjeli slične borbene zadatke ali nisu razvili PTSP. Razlog za povišenu aktivnost MAO-B nije lako objasniti, no možda radi stresom izazvane povišene razine glukokortikoidnih hormona dolazi do porasta aktivnost MAO-B putem mitohondrijske lipidne peroksidacije i moduliranja ekspresije MAO-B, dok povećana aktivnost MAO-B dovodi do smanjenja monoaminske neurotransmisije (Tseilikman i sur., 2019). Tome u prilog govore i podatci o povišenoj razini kortizola utvrđenoj kod hrvatskih ratnih veterana koji su bili zatočnici srpskih koncentracijskih logora i razvili PTSP prema vrijednostima kortizola u kontrolnim ispitanicima (Pivac i sur., 1998). S druge strane, kod vrlo malog broja veterana iz drugog svjetskog rata i Korejskog rata s PTSP-om (N=23) i još manjeg broja kontrolnih ispitanika (N=19) utvrđena je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima prema kontrolnim ispitanicima (Davidson i sur., 1985). No u tom istraživanju ratni veterani s PTSP-om nisu bili podijeljeni prema pušačkom statusu, a pušenje snižava MAO-B aktivnost (Pivac i sur., 2006, 2007). Može se pretpostaviti da je velik dio ispitanika u prethodnoj studiji uključio pušače te da je to razlog sniženoj aktivnosti MAO-B u PTSP-u (Davidson i sur., 1985). Manji broj ispitanika može dovesti do lažno pozitivnih rezultata i različitih podataka u literaturi. Treba istaknuti da je ovo najveća studija koja je istraživala aktivnost trombocitne MAO-B u veterana s PTSP-om, veterana bez PTSP-a i komparativnim, odgovarajućim kontrolnim skupinama muškog spola, kontroliranih za učinak pušenja. Povišena aktivnost MAO-B u trombocitima utvrđena je i kod ispitanika s kroničnim alkoholizmom (Nedic Erjavec i sur., 2014), te shizofrenih agitiranih bolesnika (Nikolac Perkovic i sur., 2016) i kod agitiranih adolescenata s poremećajem ponašanja (Nikolac Perkovic i sur., 2016) ali i kod agresivnih adolescenata smještenih u popravne domove (Podobnik i sur., 2020) prema odgovarajućim kontrolnim ispitanicima. Ti svi podatci govore u prilog teoriji da je aktivnost MAO-B povišena u odgovarajućim dijagnostičkim skupinama kao što su kronični PTSP, kronični alkoholizam, shizofrenija te poremećaj ponašanja karakteriziran agitacijom. S druge strane, postoje i podatci iz literature koji govore u prilog teoriji da je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima povezana s različitim značajkama ličnosti i poremećajima ponašanja (Oreland, 2004; Stalenheim, 2004), odnosno da su promjene aktivnosti MAO-B povezane s nedostatkom kontrole impulsa i predispozicije prema patološkim ponašanjima kao što su kriminalna, delikventna, impulzivna i rizična ponašanja, traženje uzbuđenja i novotarija (Harro i sur., 2004; Oreland i Hallman, 1995; Oreland, 2004). Međutim, aktivnost MAO-B u trombocitima nije bila povezana

dijagnozom poremećaja ponašanja ili delikventnim ponašanjem koje je vodilo do sudski izrečenih kazni u muških adolescenata koji su bili smješteni u popravnim domovima (Podobnik i sur., 2020), ili s komorbiditetima uz ovisnost o alkoholu kao što su poremećaj ophođenja, PTSP, anksiozno-depresivni poremećaj, depresija i shizofrenija (Pivac i sur., 2005). Veliki broj literaturnih podataka (Harro i Oreland, 2016; Nikolac Perkovic i sur., 2016; Nedic Erjavec i sur., 2014; Oreland, 2004; Paaver i sur., 2006; Pivac i sur., 2005; Svob Strac i sur., 2016) upućuju da ne postoji jednoznačan nalaz o aktivnosti MAO-B u trombocitima te da i povećana ali i snižena aktivnost MAO-B u trombocitima može biti povezana s različitim psihopatološkim ponašanjima i simptomima. Međutim, ta aktivnost treba biti kontrolirana za utjecaj dobi, spola i pušenja. Dakle, nalazi upućuju da su promjene u aktivnosti MAO-B u trombocitima možda povezane s biološkom vulnerabilnosti prema različitim psihijatrijskim poremećajima i poremećajima ponašanja.

U našoj je studiji aktivnost MAO-B bila snižena kod pušača u odnosu na nepušače, u skladu s podacima iz literature (Oreland, 2004), i to je potvrđeno kod ispitanika s PTSP-om, kod ispitanika, veterana bez PTSP-a i kod zdravih kontrolnih muških ispitanika. U skladu s rezultatima prijašnjih studija koje su uključile manji broj ispitanika s PTSP-om, trombocitna aktivnost MAO-B bila je promijenjena između pušača i nepušača s PTSP-om (Pivac i sur., 2005; 2006; 2007; Svob Strac i sur., 2016).

Aktivnost MAO-B ovisi o velikom broju čimbenika. To je prvenstveno pušenje koje snižava aktivnost MAO-B (Berlin i Anthenelli, 2001; Oreland, 2004; Pivac i sur., 2005; 2006; 2007; Svob Strac i sur., 2016). Nadalje, ženski spol je odgovoran za više vrijednosti MAO-B u trombocitima prema vrijednostima MAO-B u muških ispitanika (Nedic Erjavec i sur., 2014; Pivac i sur., 2005). Uz to etnicitet (Oreland, 2004) ali i različiti lijekovi (Oreland, 2004), prvenstveno MAO inhibitori (Oreland, 2004), ali i antipsihotici kao haloperidol (Meszaros i sur., 1998), klozapin (Ertugrul i sur., 2007), antidepresivi (Pivac i sur., 2003) i lamotrigin (Muck-Seler i sur., 2008) mijenjaju aktivnost MAO-B u trombocitima. Upravo stoga je u ovo istraživanje uključen velik broj ispitanika (N=1053) hrvatskog porijekla, isključivo muškog spola, kako bi se izbjegao učinak ženskog spola na aktivnost MAO-B u trombocitima (Nedic Erjavec i sur., 2014). Ispitanici su bili muški veterani s PTSP-om, svi su prošli kroz slična borbena djelovanja i imali slično borbeno iskustvo, nisu koristili antidepresive, inhibitore moniaminooksidaze, klozapin, haloperidol ili lamotrigin, te su bili uspoređeni s podacima u muških veterana koji nisu razvili PTSP i zdravih ispitanika, i istražena je povezanost perifernog markera trombocitne MAO-B i kliničkih simptoma koji se javljaju u PTSP-u.

5.2. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA I SIMPTOMI PTSP-a

Aktivnost trombotične MAO-B ovisila je o simptomima u PTSP-u (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016). U ovoj je studiji određivanjem Spearmanovog koeficijenta korelacije za aktivnost trombotične MAO-B i broja bodova ostvarenog na ljestvici CAPS, uočena pozitivna korelacija između aktivnosti trombotične MAO-B i ukupnog broja bodova na ljestvici CAPS kao i ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B (ponovno proživljavanje traume), C (izbjegavanje svega što podsjeća na traumu) i D (povećana pobuđenost) ljestvice CAPS kod pušača. Također, trend slabe do umjerene korelacije između aktivnosti trombotične MAO-B i ukupnog broja bodova na ljestvici CAPS te ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B, C i D ljestvice CAPS, uočen je i kod nepušača. Kako bi se potvrdilo odražava li aktivnost trombotične MAO-B težinu simptoma kod osoba oboljelih od PTSP-a, uspoređene su vrijednosti aktivnosti trombotične MAO-B između ispitanika s blagim, umjerenim i teškim traumatskim simptomima PTSP-a, posebno kod pušača i nepušača pomoću Kruskal Wallis analize rangova. Uočena je značajna razlika kod pušača i nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema blagom, umjerenom i teškom obliku PTSP-a, s najvišim vrijednostima aktivnosti trombotične MAO-B kod ispitanika s najtežim simptomima PTSP-a određenim ljestvicom CAPS. Dakle, u našoj su studiji veterani s PTSP-om koji su razvili najteže traumatske simptome prema ljestvici CAPS imali najvišu aktivnost MAO-B u trombotičtima, prema veteranima s PTSP-om koji su razvili blage ili umjerene simptome. Taj se nalaz potvrdio i kod pušača i nepušača, pokazujući da su najviše izraženi traumatski simptomi (mjereni ljestvicom CAPS) povezani sa povišenom aktivnosti MAO-B u trombotičtima u ispitanika s PTSP-om. Ovaj je nalaz potvrda je prijašnjih nalaza gdje je utvrđen trend, a ne značajna povezanost aktivnosti MAO-B u trombotičtima i broja bodova na ljestvici CAPS (Svob Strac i sur., 2016). U toj studiji, provedenoj na hrvatskim ratnim veteranima s PTSP-om, koja je uključila manji broj ispitanika (N=249), nije utvrđena značajna razlika u aktivnosti MAO-B u trombotičtima između ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oblikom PTSP-a, no pronađen je trend prema povišenim vrijednostima MAO-B u trombotičtima ispitanika s težim traumatskim simptomima prema ispitanicima s blažim traumatskim simptomima. U toj je studiji značajan utjecaj težine traumatskih simptoma bio povezan s pušenjem, dok je težina simptoma mjerena CAPS ljestvicom a prikazana ukupnim brojem bodova na ljestvici CAPS bila značajno povezana s aktivnosti MAO-B u trombotičtima pomoću multiple linearne regresijske analize (Svob Strac i sur., 2016). Ovi su podatci potvrdili da se za vrijednosti aktivnosti MAO-B trebaju koristiti veće skupine ispitanika koje se trebaju kontrolirati na zbunjujuće varijable (pušenje, broj bodova na skali CAPS, ili CAPS kategorije /blagi, umjereni i teži oblik PTSP-a/).

5.3. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA I SIMPTOMI ODREĐENI LJESTVICOM PANSS

Budući da je prethodno pokazano da je povišena trombocitna aktivnost MAO-B ovisila o prisustvu psihotičnih simptoma u PTSP-u (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016), u ovoj je studiji istraženo je li povišena aktivnost MAO-B u trombocitima koja je pronađena u ispitanika s PTSP-om (pušača i nepušača) prema veteranima bez PTSP-a i prema ispitanicima s PTSP-om koji su imali najteži oblik PTSP-a (određen ljestvicom CAPS) prema ispitanicima s PTSP-om koji su imali blaže oblike PTSP-a isključivo povezana s prisustvom psihotičnih simptoma i simptoma agitacije koji se ponekad javljaju u PTSP-u. Naime, u studiji na hrvatskim ispitanicima je utvrđena značajna povezanost između broja bodova na skali CAPS i broja bodova na skali PANSS, upućujući da je teži oblik PTSP-a povezan s većim brojem bodova na skali PANSS (Svob Strac i sur., 2016). Ti nalazi upućuju da dio ispitanika s težim oblikom PTSP-a razvijaju psihotične simptome i simptome agitacije (sumanutosti, konceptualnu dezorganizaciju, halucinacije, sumnjičavost). Nisu svi podatci iz literature jednoznačni pa postoje i suprotni podatci koji upućuju da težina PTSP simptoma nije povezana s psihotičnim simptomima (David i sur., 1999; Hamner, 1997). S druge strane, pronađena je pozitivna korelacija između težine simptoma pojačane pobuđenosti i psihotičnih simptoma (Braakman i sur., 2008; 2009; Kastelan i sur., 2007), i često se smatra da PTSP kombiniran s prisustvom psihotičnih simptoma postoji kao poseban, teži oblik PTSP-a (Compean i Hamner, 2019; Shevlin i sur., 2011). U ovom istraživanju prema ustanovljenim lomnim vrijednostima za podljestvice PANSS, ispitanici oboljeli od PTSP-a su podijeljeni na one s jače izraženim simptomima te na ispitanike bez izraženih simptoma. Daljnje analize aktivnosti trombocitne MAO-B i koncentracije trombocitnog 5-HT provedene su uz podjelu samo prema podljestvicama za pozitivne simptome, PANSS podljestvici za ekscitaciju ili simptome agitacije, PANSS podljestvici za psihotične simptome i PANSS podljestvici za depresiju, jer je kod ostalih podljestvica PANSS premali broj ispitanika ostvario veći broj bodova od zadanih lomnih vrijednosti.

Naši su podatci uputili da su veterani s PTSP-om bez obzira na pušački status imali izrazito sniženu aktivnost trombocitne MAO-B ako su razvili jače izražene pozitivne, psihotične i depresivne simptome, mjerenim podljestvicama PANSS u odnosu na ispitanike, pušače i nepušače, bez izraženih simptoma procijenjenih prema PANSS podljestvicama za pozitivne, psihotične i depresivne simptome. Te su ljestvice uključile pozitivne simptome: PANSS pozitivna podljestvica (čestice P1-P7), simptome agresivnosti/ekscitacije/agitacije/ psihoze, prema PANSS-agitaciji: čestice P4 (uzbuđenje /hiperaktivnost) + P7 (neprijateljstvo) + G4 (napetost) + G8 (nesuradnja) + G14 (slaba kontrola impulsa), te psihotične simptome na PANSS psihotičnoj podljestvici s česticama P1 (sumanutosti) + P2; (konceptualna dezorganizacija) + P3; (halucinacije) + P6; (sumnjičavost/proganjanje), i depresivne simptome mjerene prema PANSS depresivnoj podljestvici s česticama: G1 (somske brige) + G2

(anksioznost) + G3 (osjećaj krivnje) + G6 (depresija). Ti rezultati upućuju da je prisustvo pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma u PTSP-u bilo povezano sa sniženom aktivnošću MAO-B u trombocitima. Ti se rezultati slažu s hipotezom da je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima pokazatelj određenih psihopatoloških promjena i promjena ponašanja (Oreland, 2004). Naši se nalazi ne slažu s prethodnima na hrvatskim veteranima s PTSP-om, koji su razvili psihotične simptome i imali povišenu aktivnost MAO-B (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016), ali su te prethodne studije uključile puno manji broj ispitanika (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016) a i psihotični simptomi su evaluirani na drugi način, pomoću drugih čestica na skali PANSS. Naši nalazi također nisu sukladni drugoj studiji na hrvatskim veteranima s PTSP-om (Svob Strac i sur., 2016) koja je pokazala sniženu aktivnost MAO-B u agitiranih ispitanika, ali samo u pušača, ne i u nepušača (Svob Strac i sur., 2016). U toj prijašnjoj studiji koja je uključila manji broj ispitanika hrvatskog porijekla s PTSP-om, pronađena blago snižena aktivnost trombocitne MAO-B kod veterana s agitacijom u odnosu na one bez tih izraženih simptoma (Svob Strac i sur., 2016). U ovoj studiji su grupe ispitanika značajno, skoro dvostruko povećane, i rezultati nisu potvrdili značajno sniženu aktivnosti MAO-B u trombocitima kod agitiranih pušača i nepušača, mjerenu prema PANSS podljestvici za ekscitaciju (PANSSexc). Ti su nalazi uputili da su promjene biomarkera, kao što je aktivnosti MAO-B u trombocitima, ovisne o broju ispitanika.

Upravo radi toga, kako bi se razjasnili kontradiktorni nalazi vezani za promjene aktivnosti MAO-B u ispitanika s psihotičnim ili pozitivnim ili agitiranim simptomima, su svi ispitanici s PTSP-om podijeljeni prema izraženosti pojedinačnih simptomima koje mjere podljestvica PANSS i određena im je aktivnost MAO-B. U svim ispitanicama (pušačima i nepušačima s PTSP-om) koji su razvili jače izražene simptome, i koji su bili podijeljeni prema pojedinačnim simptomima (pojedinačnim česticama na podljestvicama PANSS za pozitivne, psihotične i depresivne simptome) u one koji imaju izražene simptome i oni koji nemaju izražene simptome, utvrđena je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima. Pokazano je da je aktivnost trombocitne MAO-B snižena u ispitanika koji su imali jače izražene pojedinačne čestice (PANSS čestice P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6 i G11 kod pušača i nepušača, te PANSS čestice G10 i G14 kod pušača). Rezultati su utvrdili da su svi ispitanici pušači sa izraženim simptomima na PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6, G10, G11 i G14 imali značajno nižu aktivnost trombocitne MAO-B prema ispitanicima koji nisu imali izražene simptome na tim česticama. Ti su nalazi potvrdili da je aktivnost MAO-B snižena kod jače izraženih pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji prema lomnim vrijednostima nisu imali izražene te simptome. Taj se nalaz slaže s drugim podacima iz literature koji upućuju da je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima pokazatelj promijenjene središnje 5-HT funkcije (Harro i Oreland, 2016; Oreland, 2004). Snižena je aktivnost MAO-B je pronađena kod izražene agresije. U meta analizi sa 6500 ispitanika je utvrđena značajna inverzna

korelacija između 5-HT-a i agresije, ljutnje i hostilnosti (Duke i sur., 2013). Budući da MAO-B razgrađuje i dopamin, promjene aktivnosti MAO-B mogu biti povezane sa promijenjenom dopaminergičkom aktivnosti u određenim psihološkim značajkama i promijenjenim ponašanjima (Netter i sur., 2015). U djece s ADHD-om pronađena je snižena aktivnost trombocitne MAO-B prema vrijednostima u kontrolne djece, a simptomi nepažnje i hiperaktivnosti i impulzivnosti su bili povezani sa smanjenom aktivnosti MAO-B (Nedic i sur., 2010). Iako PTSP nema obilježja nepažnje ili hiperaktivnosti, impulzivnost se ističe kao crta koja se razvija i u PTSP-u. Ti nalazi su sukladni našima. Međutim, postoje i suprotni nalazi kako je impulzivnost povezana sa povišenom aktivnošću MAO-B i to je pokazano u alkoholičara (Netter i sur., 2015), međutim razlike se mogu pripisati različitim dijagnozama. Agresija, agitacija i nasilje su inače povezani sa sniženom aktivnošću MAO-B u trombocitima, posebno kod muških ispitanika koji su pokušali učiniti suicid (Jokinen i sur., 2018). S druge strane, kod adolescenata agresija usmjerena prema samome sebi (odnosno suicidalno ponašanje) nije bila povezana sa sniženom aktivnošću MAO-B u trombocitima (Podobnik i sur., 2020). No u toj je studiji (Podobnik i sur., 2020) aktivnost MAO-B u trombocitima bila značajno povezana sa agresijom mjerenom modificiranom skalom za agresiju [OAS-M (prema eng. Overt Aggression Scale Modified (OAS-M), Coccaro, 2020)] i to česticom verbalne agresije. Za razliku od rezultata te studije, koja je uključila mlade ispitanike, djecu i adolescente, u našoj studiji agitacija (dakle izražena agresija mjerena podljestvicom PANSSexc) nije bila povezana sa sniženom aktivnošću MAO-B u odraslih ispitanika s PTSP-om. Razlike u dobi ispitanika, mjernim instrumentima koji evaluiraju agresiju te u njihovim dijagnozama mogu uzrokovati te razlike. Smatra se da je povezanost snižene aktivnosti MAO-B s kriminalnim ponašanjem ovisna o izloženosti ranom traumatskom stresu, no pokazano je da se ta povezanost gubi kada su adolescenti smješteni u povoljne uvjete življenja, i time se potvrđuje utjecaj okolišnih čimbenika na biološke pokazatelje (Harro i Orelan, 2016; Orelan i sur., 2007). Snižena aktivnost MAO-B je inače povezana i sa kroničnim alkoholizmom tipa II (Orelan, 2004), no prethodni su podatci (Nedic Erjavec i sur., 2014) uputili da nije dijagnoza kronične ovisnosti o alkoholizmu, nego prisustvo bolesti jetre, dovelo do nalaza o sniženoj aktivnosti MAO-B u kroničnih alkoholičara. Naime, kada su ispitanici s ovisnosti o alkoholu podijeljeni prema tome jesu li ili nisu razvili fibrozu, sklerozu, cirozu i maligne bolesti jetre, snižena aktivnost MAO-B je pronađena kod onih ispitanika s ovisnošću o alkoholu koju su razvili te kronične jetrene bolesti prema onima koji ih nisu razvili (Nedic Erjavec i sur., 2014). No u ovoj studiji je ovisnost o alkoholu isključni kriterij a bolesti jetre prema MKB-10 kriterijima (fibroze, skleroze, ciroze i maligne bolesti jetre (alkoholna jetrena ciroza (K70.3), alkoholna jetrena fibroza i skleroza (K70.2) te hepatocelularni karcinom (C22.0), prema MKB-10 kriterijima) su također bile isključni kriterij. Prema tome, snižena aktivnost MAO-B u ispitanika s PTSP-om ne može se povezati s kroničnim alkoholizmom, niti s ovisnosti o alkoholu ali niti s prisutnom fibrozom, sklerozom, cirozom ili malignim bolestima jetre u naših ispitanika s PTSP-om koji su razvili teže pozitivne, psihotične i depresivne simptome.

Smatra se da je snižena aktivnost trombocitne MAO-B možda povezana sa specifičnim značajkama ličnosti, i nekim simptomima, a ne s određenim psihijatrijskim poremećajima (Ruchkin i sur., 2005). Međutim, neki fenotipovi i simptomi povezani s kroničnim alkoholizmom (npr. delirium tremens, početak pijenja, agresija, sindrom ustezanja, težina alkoholne ovisnosti, suicidalno ponašanje) nisu bili značajno povezani s promijenjenom aktivnosti MAO-B u trombocitima (Nedic Erjavec i sur., 2014). Agresivni simptomi (ili simptomi agitacije) koji se javljaju u sklopu PTSP-a nisu bili značajno povezani s promijenjenom aktivnosti MAO-B u trombocitima. S druge strane, bolesnici sa shizofrenijom i adolescenti s poremećajem ophođenja koji su bili agitirani i bili pušači su imali značajno povišenu aktivnost MAO-B u trombocitima u odnosu na ispitanike koji nisu razvili agitaciju (Nikolac Perkovic i sur., 2016). Povišena MAO-B aktivnost nije ovisila o dijagnozi shizofrenije (Nikolac Perkovic i sur., 2016) ili poremećaja ophođenja (Podobnik i sur., 2020), ali je potvrđena u ispitanika s ovisnosti o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014), djece s ADHD-om (Nedic i sur., 2010) i u ispitanika s PTSP-om (Pivac i sur., 2007; sadašnja studija). S druge strane postoji i mnoštvo nalaza o nepromijenjenoj MAO-B aktivnosti u trombocitima i to kod različitih ponašanja i simptoma, kao što su aktovi nasilja (pokušaj ubojstva i krađa) (Podobnik i sur., 2020), povijesti suicidalnih pokušaja (Skondras i sur., 2004), u ispitanika s različiti brojem bodova na skalama za agresiju (Life History of Aggression Scale) ili listi psihopatije (Gustavson i sur., 2010), ili ispitanika sa i bez kriminalnih recidiva (Stalenheim, 2004).

U našoj studiji pronađena je snižena aktivnost MAO-B u trombocitima ispitanika s PTSP-om sa izraženijim depresivnim simptomima, mjerenim podljestvicom PANSS za depresiju, nego u onih koji nisu razvili izražene depresivne simptome. Taj se nalaz ne slaže s drugima iz literature. Naime, aktivnost MAO-B u trombocitima nije se značajno razlikovala između ispitanika s depresijom, generaliziranim anksioznim poremećajem, paničnim poremećajem, agorafobijom i kontrolnim ispitanicima (Khan i sur., 1986). Također, u hrvatskih pacijentica s depresijom nije utvrđena značajna razlika u aktivnosti MAO-B u trombocitima prema vrijednostima MAO-B u kontrolnim ispitanicama (Muck Seler i sur., 2002; Pivac i sur., 2003). Nije utvrđena značajna povezanost između depresije i aktivnosti MAO-B u trombocitima (Whitfield i sur., 2000), a nije bilo niti korelacije između kliničkih simptoma depresije i aktivnosti MAO-B u trombocitima (Lestra i sur., 1998; Pivac i sur., 2003). Međutim, razlike se mogu objasniti činjenicom da su sve prijašnje studije uključile vrlo malen broj ispitanika, ili ispitanice ženskog roda, te da su dijagnoze ispitanika uključenih u studiju različite, i da su depresivni simptomi mjereni različitim ljestvicama.

Oprečno prijašnjim rezultatima na hrvatskim veteranima s PTSP-om (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016), snižena aktivnost MAO-B u trombocitima pronađena je kod ispitanika s PTSP-om, koji su razvili

psihotične i pozitivne simptome, mjerene podljestvicama PANSS za psihotične i pozitivne simptome. Razlike prema prijašnjim rezultatima se mogu objasniti razlikama u broju ispitanika i razlikama u određivanju psihotičnih simptoma i agitacije. Ti su nalazi bili dodatno potvrđeni, jer su svi ispitanici koji su razvili izražene psihotične ili pozitivne simptome mjerene individualnim česticama na skali PANSS pozitivnih simptoma (čestice P1-P7), te individualnim česticama na PANSS podljesvici psihotičnih simptoma (česticama P1 (sumanutosti) + P2; (konceptualna dezorganizacija) + P3; (halucinacije) + P6; sumnjičavost/proganjanje), imali nižu aktivnost MAO-B nego ispitanici s PTSP-om koji nisu imali izražene te simptome. Te su razlike u aktivnosti MAO-B bile značajne kod izraženih pozitivnih simptoma te kod čestica P1, P2, P3 i P4 (uzbuđenje), dok su razlike kod čestice P5 (grandioznost) i P6 (sumnjičavost/proganjanje) upućivale na trend koji nije dostignuo razinu značajnosti, a kod čestice P7 (neprijateljstvo) nije utvrđena značajna razlika u aktivnosti MAO-B između skupina. Trombocitna MAO-B bila je snižena u skupini pacijenata sa shizofrenijom prema kontrolnim ispitanicima (Berrettini i sur., 1977; Del Vecchio, sur., 1983; Sharma i sur., 1991; Zureick i sur., 1988), između paranoidnog i neparanoidnog tipa shizofrenije, pacijenata sa premorbidnim shizoidnim karakteristikama ličnosti prema neshizoidnim pacijentima, i pronađena je negativna korelacija između aktivnosti MAO-B i trajanja te težine bolesti (Sharma i sur., 1991). S druge strane, nije pronađena povezanost između halucinacija i aktivnosti trombocitne MAO-B (Sharma i sur., 1991). Iako su ovi nalazi utvrđeni u pacijenata sa shizofrenijom, oni su sukladni nalazima snižene aktivnosti MAO-B u trombocitima ispitanika s PTSP-om koji su razvili pozitivne i psihotične simptome mjerene podljestvicama PANSS. S druge strane, u pacijenata s prvom epizodom psihoze, pronađena je povišena aktivnost MAO-B u trombocitima prema kontrolnim ispitanicima (Uzbekov i sur., 2019). Međutim, teško je usporediti pacijente s prvom epizodom psihoze prema ispitanicima s PTSP-om. Meta-analiza (Zureick i sur., 1988) je potvrdila sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima u shizofrenih ispitanika prema kontrolnim ispitanicima, i pokazano je da je aktivnost MAO-B kod paranoidnih ispitanika snižena i iznosi oko 61% aktivnosti od vrijednosti u neparanoidnih shizofrenih ispitanika. Također je ista studija (Zureick i sur., 1988) utvrdila da su ispitanici sa shizofrenijom i izraženim halucinacijama također imali sniženu aktivnost MAO-B i ona iznosi oko 84% prema vrijednostima u ispitanicima bez izraženih halucinacija. Vrijednosti aktivnosti MAO-B su prema kontrolnim vrijednostima bile snižene za 30% kod paranoidnih shizofrenih ispitanika te za 24% kod neparanoidnih i 24% kod ispitanika s izraženim halucinacijama prema kontrolnim vrijednostima u kontrolnih ispitanika (Zureick i sur., 1988). Ti su rezultati sukladni našim rezultatima koji pokazuju da ispitanici s PTSP-om i prisutnim halucinacijama, ili sumanutim idejama, konceptualnom dezorganizacijom i sumnjičavosti i proganjanjem imaju slično sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima kao i ispitanici sa paranoidnom shizofrenijom i shizofrenijom s izraženim halucinacijama.

Aktivnost MAO-B u trombocitima je pod utjecajem spola (Pivac i sur., 2005; Zureick i sur., 1988) no u ovoj studiji su bili uključeni samo muški ispitanici, prema tome, ne postoji mogući utjecaj spola na rezultate. I dalje se ne može tvrditi sa sigurnošću da su periferna, trombocitna i središnja MAO-B aktivnost u značajnoj korelaciji, i sigurno je da se aktivnost MAO-B mijenja u određenim regijama mozga. Međutim, snižena aktivnost MAO-B u trombocitima može biti pokazatelj neke stečene ili prirodene deficijencije u neurotransmitorskim sustavima (kao što su 5-HT ili dopamin) i ta snižena aktivnost može dovesti putem promijenjenih signalnih puteva u mozgu do halucinatornog ponašanja i sumanutosti (Oreland i sur., 1981; Oreland, 2004).

Aktivnost MAO-B u trombocitima i koncentracija trombocitnog 5-HT-a su dva periferna trombocitna biomarkera za koja se smatra da su usko povezana s razinama serotoninskog metabolita 5-HIAA u CSF-u (Fahlke i sur., 2002; von Knorring i sur., 1984,1985,1986; Oreland i sur., 1981, 1999; Oreland 2004). Ti nalazi potvrđuju hipotezu da je enzimaska aktivnost MAO-B u trombocitima koregulirana sa središnjim 5-HT sustavom u SŽS-u (Khan i sur., 1986), te da predstavlja promjene središnjeg 5-HT sustava (Oreland, 2004).

Nalazi iz literature i naši nalazi su potvrda kako se promijenjena aktivnost MAO-B u trombocitima, i to i snižena ali i povišena (upućujući da taj odnos nije niti jednostavan niti linearan (Paaver i sur., 2006; Schalling i sur., 1987), može povezati sa vulnerabilnosti k razvoju određenih patoloških ponašanja i simptoma (Bortolato i Shih, 2011; Buchsbaum i sur., 1976; Devor i sur., 1993; Garpenstrand i sur., 2002; Howard i sur., 1996; Klinteber i sur., 1987; Nikolac Perkovic i sur., 2016; Oreland i Hallman, 1995; Oreland i sur., 1999; Podobnik i sur., 2020; Ruchkin i sur., 2005; Schalling i sur., 1987; Shih i sur., 1999; Stalenheim i sur., 1997; Stalenheim, 2001; Svob Strac i sur., 2016; Verkes i sur., 1998; von Knorring i sur., 1991), a koji onda, uz čimbenike iz okoline i značajke ličnosti dovode do razvoja određenih psihopatologija, a među ostalim uz izlaganje traumatskom iskustvu i do razvoja PTSP-a.

Mehanizam pomoću kojeg snižena aktivnost MAO-B utječe na ponašanje nije jasan, no smatra se da je MAO-B aktivnost u trombocitima pokazatelj središnje 5-HT funkcije (Harro i Oreland, 2016; Oreland, 2004). Također se pretpostavlja da je odnos između MAO-B aktivnosti i promjena monoamina u SŽS-u dvojak i dvosmjernan, te da ovisi o nizu različitih čimbenika (Harro i Oreland, 2016; Oreland, 2004). I povišena ali i snižena aktivnost MAO-B u trombocitima može biti povezana s različitim promjenama aktivnosti dopamina, noradrenalina i 5-HT-a u mozgu, koje dovode do razvoja psihopatoloških ponašanja i simptoma, neuropsihijatrijskih poremećaja i fenotipova povezanih s njima. S time u skladu utvrđene su snižene i povišene aktivnosti MAO-B u različitim psihijatrijskim poremećajima i poremećajima ponašanja (Bortolato i Shih, 2011; Howard i sur., 1996; Klinteber i sur., 1987; Nedic i

sur., 2010; 2016; Nikolac Perkovic i sur., 2016; Orelanđ i Hallman, 1995; Orelanđ i sur., 1999; Orelanđ, 2004; Pivac i sur., 2007; Podobnik i sur., 2020; Ruchkin i sur., 2005; Schalling i sur., 1987; Shih i sur., 1999; Stalenheim i sur., 1997; 2001; Svob Strac i sur., 2016; Verkes i sur., 1998; von Knorring i sur., 1991). Svi ti rezultati upućuju da su promjene aktivnosti MAO-B u trombocitima lako dostupni periferni pokazatelj koji upućuje na povećani rizik za razvoj psihijatrijskih poremećaja i fenotipova povezanih s njima.

U zaključku, u našem je istraživanju aktivnost MAO-B u trombocitima bila značajno povišena u ispitanika s PTSP-om prema veteranima bez PTSP-a, i bila je značajno povišena kod ispitanika s PTSP-om koji su razvili teži oblik PTSP-a prema onima s blažim oblikom, no s druge strane aktivnost MAO-B u trombocitima bila je značajno snižena između ispitanika s PTSP-om koji su razvili izražene pozitivne, psihotične i depresivne simptome prema ispitanicima s PTSP-om koji nisu razvili izražene pozitivne, psihotične i depresivne simptome. Aktivnost MAO-B u trombocitima je vezana za dijagnozu PTSP-a, težinu PTSP-a i pozitivne, psihotične i depresivne simptome.

5.4. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA (5-HT-a) I PTSP

U našem je istraživanju regresijska analiza uputila da su dijagnoza i pušenje, ali ne i dob, značajni prediktori promjena u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a, no kada su ispitanici, veterani sa ili bez PTSP-a i zdravi ispitanici, bili podijeljeni prema pušačkom statusu i prema dijagnozi, nisu utvrđene promjene u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između veterana sa i bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika. Ti rezultati upućuju da koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije bila značajno povezana s dijagnozom PTSP-a. Taj je nalaz potvrđen sa sličnom koncentracijom trombocitnog 5-HT-a pronađenom kod veterana s PTSP-om, zdravih kontrolnih ispitanika i veterana koji nisu razvili PTSP. Bez obzira na rezultate regresijske analize, slična koncentracija trombocitnog 5-HT-a utvrđena je kod veterana, pušača sa ili bez PTSP-a i zdravih kontrolnih ispitanika pušača. Također, nije bilo razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između nepušača sa ili bez PTSP-a i zdravih kontrolnih ispitanika, nepušača. U prijašnjim studijama na hrvatskim ratnim veteranima s PTSP-om, sukladno našim rezultatima, pokazana je slična koncentracija trombocitnog 5-HT-a između veterana sa i bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika (Cicin-Sain i sur., 2000; Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2002). Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije se razlikovala niti između veterana s PTSP-om, veterana koji su bili izloženi sličnom borbenom iskustvu ali nisu razvili PTSP (Pivac i sur., 2006), i ratnih zarobljenika s PTSP-om koji su bili zatočeni u srpskim koncentracijskim logorima (Pivac i sur., 2002). Sadašnji rezultati se slažu s rezultatima dobivenim na hrvatskim ratnim veteranima s PTSP-om u prijašnjim studijama, koje su uključile puno manji broj ispitanika, i koje su

pokazale da nema povezanosti između dijagnoze PTSP-a i koncentracije trombocitnog 5-HT-a. Ti su rezultati sukladni s prethodno objavljenima rezultatima (Maguire i sur., 1998; Mellman i Kumar, 1994; Muck-Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2002, 2006), koji upućuju da koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije povezana s dijagnozom PTSP-a (van Praag, 2004). Ovi se rezultati ne slažu s rezultatima dobivenim na kineskim ispitanicima s PTSP-om gdje su ispitanici PTSP-om imali značajno nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT nego kontrolni kineski ispitanici (Li i sur., 2016). Razlike u rezultatima između naše i njihove (Li i sur., 2016) studije se mogu objasniti razlikama u metodama određivanja koncentracije trombocitnog 5-HT (pomoću visokoprotočne tekućinske kromatografije prema spektrofotofluorimetrijskoj metodi u našem istraživanju) te razlikama u dijagnostičkim postupcima (skala učinak događaja /eng. impact of event scale-revised/ prema strukturirano kliničkom intervjuu) u našoj studiji.

S time su u skladu i prijašnji rezultati na hrvatskim ratnim veteranima s PTSP-om. Naime, u studiji u kojoj su veterani s PTSP-om bili podijeljeni prema suicidalnom ponašanju na suicidalne i nesuicidalne, nisu utvrđene razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između nesuicidalnih veterana s PTSP-om i zdravih kontrolnih ispitanika (Kovacic i sur., 2008). Ti se podatci slažu s našim rezultatima. Međutim, suicidalni ispitanici s PTSP-om su imali značajno nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema vrijednostima u nesuicidalnih ispitanika s PTSP-om ili kontrolnih ispitanika (Kovacic i sur., 2008). Budući da u skupini veterana s PTSP-om uključenoj u ovu studiju veterani nisu imali izraženo suicidalno ponašanje, nismo mogli potvrditi ili opovrgnuti te nalaze.

Osim slične koncentracije trombocitnog 5-HT između ispitanika s PTSP-om i kontrolnih ispitanika (Cicin-Sain i sur., 2000; Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2002; ova studija), provjeren je i utjecaj pušenja na tu koncentraciju. U našoj studiji je pokazano da pušenje značajno utječe na koncentraciju trombocitnog 5-HT i radi tog nalaza su sve daljnje analize napravljene na skupinama podijeljenim prema pušačkom statusu. Taj se nalaz ne slaže s prijašnjim podacima koji su uključili ratne veterane s PTSP-om (Kovacic i sur., 2008; Kovacic Petrovic i sur., 2019; Pivac i sur., 2002), gdje pušenje nije značajno utjecalo na koncentraciju trombocitnog 5-HT kod ispitanika sa ili bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika. Međutim, kako je ova studija uključila do sada najveći broj ispitanika, imala je statističku snagu otkriti i slabije izražene učinke, kao što je učinak pušenja.

5.5. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG 5-HT-a I SIMPTOMI PTSP-a

U našoj studiji nije utvrđena značajna korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i broja bodova na ljestvici CAPS, odnosno ukupnih bodova ostvarenih prema kriterijima B (ponovno proživljavanje traume), C (izbjegavanje svega što podsjeća na traumu) i D (povećana pobuđenost) ljestvice CAPS. Sličan je nalaz potvrđeni ranije s manjim brojem ispitanika s PTSP-om (Kovacic Petrovic i sur., 2016; Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2006). Ti nalazi upućuju da koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije povezana s težinom simptoma u PTSP-u. Kako bi se taj nalaz potvrdio, istražene su moguće razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između ispitanika s blagim, umjerenim i težim oblikom PTSP-a (prema kategorijama CAPS skale), i također nije utvrđena značajna razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između pušača i nepušača oboljelih od PTSP-a s lakšim, umjerenim i težim simptomima PTSP-a. U skladu s time, i prethodne studije koje su uključile manje skupine hrvatskih veterana s PTSP-om i kontrolne ispitanike nisu pronašle korelacije između težine PTSP simptoma i koncentracije trombocitnog 5-HT-a, niti je koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila promijenjena u veterana s različitim težinom PTSP-a (Kovacic Petrovic i sur., 2016; Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2002, 2006).

Različiti rezultati iz literature mogu se objasniti različitim čimbenicima koji utječu na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, kao što su spol (Pivac i sur., 2005, 2009), prethodna terapija, posebno antidepresivni lijekovi sertralin (Pivac i sur., 2003) ili paroksetin (Muck Seler i sur., 2003), različite dijagnostičke kategorije, ovisnost o alkoholu (Pivac i sur., 2005), suicidalno ponašanje (Kovacic i sur., 2008; Mann i sur., 1992; Marcinko i sur., 2007; Muck-Seler i sur., 1996; Pivac i sur., 1997; Roggenbach i sur., 2007), psihotični simptomi (Pivac i sur., 2006), poremećaji spavanja (Kovacic Petrovic i sur., 2016), etnicitet, razlike u metodama za određivanje trombocitnog 5-HT-a, i razlike u broju uzoraka po skupinama (Pivac i sur., 2009). Upravo zbog toga ti svi nalazi upućuju da kod istraživanja koje uključuje koncentraciju trombocitnog 5-HT-a treba rezultate korigirati za potencijalne zbunjujuće varijable, spol, pušenje, uključiti velik broj ispitanika (N=1053), kao u ovoj studiji, i uključiti ispitanike koji nisu primali antidepresivnu terapiju.

5.6. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG 5-HT-a I SIMPTOMI ODREĐENI LJESTVICOM PANSS

Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije se razlikovala između pušača i nepušača s PTSP-om koji su razvili jače izražene depresivne simptome mjerene podljestvicama PANSS (skupina je imala 9,1% ispitanika) u odnosu na ispitanike koji nisu imali izražene depresivne simptome. Iako su simptomi depresije bili u ovoj studiji izlistani kao depresivni simptomi koji uključuju PANSS čestice: G1 (somske

brige) + G2 (anksioznost)+G3 (osjećaj krivnje) + G6 (depresija), ti su rezultati sukladni prijašnjima i očekivani jer komorbidna depresija nije utjecala na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u veterana s PTSP-om (Kovacic Petrovic i sur., 2016, 2019; Muck Seler i sur., 2003). Naime, veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom su imali sličnu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema ispitanicima s PTSP-om bez komorbidne depresije (Kovacic Petrovic i sur., 2016, 2019; Muck Seler i sur., 2003). Također, na većem broju hrvatskih ispitanika nije pronađena značajna razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između 329 pacijenata s depresijom i 285 zdravih ispitanika (Peitl i sur., 2020), ili kod ispitanika sa depresijom koji nikad nisu primili terapiju prema zdravim ispitanicima (Sagud i sur., 2016). Iako su neke prijašnje studije koje su uključile depresivne pacijente hrvatskog porijekla pokazale sniženu (Muck-Seler i sur., 2004; Pivac i sur., 1997) koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u depresiji (Muck-Seler i sur., 2004) odnosno nepsihotičnoj depresiji (Pivac i sur., 1997) prema zdravim kontrolnim ispitanicima, te su studije uključile malen broj ispitanika pa su mogući lažno pozitivni rezultati radi nedostatne snage testa. Kada su ispitanici s PTSP-om podijeljeni prema komorbidnoj depresiji, pokazano je da su određeni simptomi komorbidne depresije povezani s promjenama koncentracija trombocitnog 5-HT-a (Kovacic Petrovic i sur., 2019; Muck Seler i sur., 2003). Naime, pokazano je da je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a pronađena samo u veterana s PTSP-om s izraženim gubitkom apetita (Muck Seler i sur., 2003) ili s izraženom ranom insomnijom (Kovacic Petrovic i sur., 2019) prema ispitanicima koji nisu imali izražene te simptome.

U ovoj studiji koncentracija trombocitnog 5-HT-a također se nije značajno razlikovala između pušača i nepušača s PTSP-om koji su razvili jače izražene psihotične (PANSS čestice P1 (sumanutosti), P2 (konceptualna dezorganizacija), P3; (halucinacije) i P6 (sumnjičavost/proganjanje), pozitivne (čestice P1-P7) simptome i simptome agitacije (čestice P4 (uzbuđenje/hiperaktivnost), P7 (neprijateljstvo), G4 (napetost), G8 (nesuradnja) i G14 (slaba kontrola impulsa) mjerene podljestvicama PANSS u odnosu na ispitanike koji nisu imali izražene psihotične i pozitivne simptome i simptome agitacije. Taj je nalaz bio neočekivan jer su prijašnje studije na ratnim veteranima s PTSP-om pokazale kako su veterani s PTSP-om koji su razvili psihotične simptome imali značajno povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema ispitanicima s PTSP-om koji nisu razvili psihotične simptome (Pivac i sur., 2006). U tom su radu psihotični simptomi opisani kao halucinacije, sumanute ideje na psihotičnom modulu strukturiranog kliničkog intervjua ili kao specifične poteškoće u formi misli kod psihijatrijskog pregleda (Pivac i sur., 2006). Ta je studija uključila manji broj ispitanika (67 veterana s PTSP-om, 35 veterana sa psihotičnim simptomima u PTSP-u, 36 veterana koji nisu razvili PTSP i 136 zdravih kontrolnih ispitanika). U toj je studiji pronađena povišena koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod veterana s psihotičnim oblikom PTSP-a prema vrijednostima u veterana bez PTSP-a ili kontrolnih ispitanika (Pivac i sur., 2006). Taj je nalaz bio potvrđen i sa značajnom korelacijom između bodova na PANSS pozitivnoj skali i koncentracije

trombocitnog 5-HT-a (Pivac i sur., 2006). U našoj studiji koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije bila povezana s brojem bodova na podskalama PANSS za pozitivne ili psihotične simptome ili simptome agitacije. No razlika u odnosu na prijašnje studije jest u lomnim vrijednostima za pojedine simptome, jer je dizajn ove studije bio takav da su svi ispitanici koji su imali izražene simptome agitacije trebali imati više od 14 bodova na česticama P4 (uzbuđenje/hiperaktivnost), P7 (neprijateljstvo), G4 (napetost), G8 (nesuradnja) i G14 (slaba kontrola impulsa). Glede psihotičnih simptoma ispitanici su trebali imati 16 bodova ili više na česticama P1 (sumanutosti), P2 (konceptualna dezorganizacija), P3 (halucinacije) i P6 (sumnjičavost/proganjanje), te 28 bodova ili više za pozitivne simptome (P1-P7). Osim toga treba istaknuti da je u ovoj studiji postotak ispitanika s prisutnim izraženim pozitivnim simptomima (prema navedenim lomnim vrijednostima) bio relativno malen (5,2% za izražene pozitivne simptome), 19,7% za izražene simptome agitacije i 7,9% za izražene psihotične simptome. Dakle, iako je ova studija uključila do sada najveći broj ispitanika s PTSP-om kojima je određena koncentracija trombocitnog 5-HT-a, broj ispitanika s jako izraženim simptomima je pokazao da većina ispitanika s PTSP-om nemaju jako izražene depresivne, pozitivne i psihotične simptome i simptome agitacije. Kako bi detaljno provjerili taj rezultat, kod svih ispitanika je uspoređena koncentracija trombocitnog 5-HT-a s pojedinačnim česticama koje čine podljestvice PANSS za psihotične (P1,P2,P3,P6) i pozitivne (P1-P7) simptome i simptome agitacije (P4,P7, G4,G8 i G14). Utvrđena je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a samo u ispitanika s PTSP-om, nepušača, s izraženim simptomima na čestici P6 skale PANSS (sumnjičavost/proganjanje) u odnosu na ispitanike nepušače koji nisu razvili te simptome. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije bila povezana sa svim ostalim simptomima na skali PANSS ili s brojem bodova na podljestvicama PANSS skale ili s pojedinim česticama (P1-P7, N5, G1-G4, G6, G8, G10-11, G14) na podskalama PANSS psihotične, pozitivne i depresivne simptome. Taj se nalaz slaže s nedostatkom povezanosti između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i drugih PANSS bodova (Pivac i sur., 2006). Međutim, u prijašnjoj je studiji (Pivac i sur., 2006) koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila značajno povezana sa simptomima sumanutosti, dok su u ovoj studiji razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a pronađene samo kod izraženih ili neizraženih simptoma sumnjičavost /proganjanja. Naime ispitanici s PTSP-om sa izraženim simptomima sumnjičavost/proganjanja imali su višu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego ispitanici koji nisu imali izražene te simptome. U drugoj dijagnostičkoj kategoriji tj. kod bolesnika s depresijom, pronađena je povišena koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u depresivnih ispitanika s psihotičnim simptomima prema depresivnim ispitanicima bez psihotičnih simptoma i zdravim kontrolnim ispitanicima, dok su ispitanici s nepsihotičnim oblikom depresije imali značajno sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema zdravim ispitanicima i prema ispitanicima s psihotičnom depresijom (Pivac i sur., 1997). Iako postoje razlike u dijagnozama (depresija vs. PTSP) i razlike u uključenom broju depresivnih ispitanika, te rezultati nisu bili kontrolirani obzirom na pušenje, a prisustvo psihotičnih simptoma je evaluirano

pomoću psihijatrijskog intervjua a ne pomoću psihijatrijskih ljestvica, ti rezultati upućuju da se porast koncentracije trombocitnog 5-HT-a može povezati s određenim psihotičnim simptomima u različitim dijagnostičkim kategorijama.

Neki od simptoma koji se mogu javiti tijekom kliničke slike PTSP-a izazvanog borbenim iskustvom su agresija i impulzivnost (Beckham i sur., 1997; MacManus i sur., 2015; Smerin i sur., 2016; Taft i sur., 2007). Utvrđena je značajna korelacija između izraženih simptoma agitacije i težeg oblika PTSP-a odnosno većeg broja bodova na CAPS skali (Svob Strac i sur., 2016). Nasilničko ponašanje je bilo povezano sa koncentracijom 5-HT u punoj krvi zdravih muškarca, ali ne i žena (Moffitt i sur., 1998). Pronađena je i pozitivna korelacija između 5-HT-a u trombocitima ili punoj krvi i agresivnog ponašanja u pacijenata s depresijom (Mann i sur., 1992) ali i hiperaktivnosti (Cook i sur., 1995). S time u skladu, koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila je povišena kod djece s izraženom impulzivnošću koja su razvila ADHD (Hercigonja Novkovic i sur., 2009), prema djeci s ADHD-om koja nisu razvila simptome impulzivnosti. Također je utvrđena značajno povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u pacijenata sa shizofrenijom (Muck Seler i sur., 2004) u odnosu na kontrolne ispitanike, i porast koncentracije trombocitnog 5-HT-a kod pacijenata sa shizofrenijom s predominantno pozitivnim prema ispitanicima s predominantno negativnim simptomima (Pivac i sur., 1997). S druge strane, koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije se razlikovala između velikog broja ispitanika sa shizofrenijom i zdravih kontrolnih ispitanika (Peitl i sur., 2020). Dakle podatci iz literature nisu jednoznačni. Razlike u rezultatima između nepromijenjene koncentracija trombocitnog 5-HT-a (naša studija) u ispitanika s PTSP-om koji su imali izražene pozitivne i psihotične simptome i povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u studiji koja je uključila pacijente sa pozitivnim i negativnim simptomima shizofrenije (Pivac i sur., 1997) mogu se objasniti različitim dijagnostičkim i različitim mjernim instrumentima za određivanje psihotičnih i pozitivnih simptoma prema agresivnosti ili impulzivnosti, različitim lomnim vrijednostima kao kriterijima, te u činjenici da je ova studija uključila puno veći broj ispitanika, i da su svi rezultati prikazani s podjelom prema pušačkom statusu, što nije bilo učinjeno u prijašnjim studijama (Muck Seler i sur., 2004; Pivac i sur., 2002; 2006). Povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s PTSP-om koji su razvili ideje sumanutosti i proganjanja prema onima koji nisu imali izražene te simptome mogu se objasniti hipotezom da središnji 5-HT modulira različita ponašanja kao što su agresija i impulzivnost (Cetin i sur., 2017; Coccaro, 1992). S druge strane, pronadna je snižena koncentracija 5-HIAA u agresivnih (Kruesi i sur., 1992; Stanley i sur., 2000; Virkkunen i sur., 1989) ili nasilnih (Roy i sur., 1988) ispitanika, upućujući na inverzan odnos središnjeg 5-HT i agresije i nasilništva i to je potvrđeno u meta-analizi koja je uključila preko 6500 osoba (Duke i sur., 2013). Čini se da taj inverzan odnos postoji samo ako su u studiju uključeni izrazito agresivni/impulzivni ispitanici (Tuinier i

sur., 1995) dok taj odnos nestaje kada se uključe neagresivni ispitanici ili se istražuju ponašanje bez provokacija (Salomon i sur., 1994; Smith i sur., 1986).

Dijelovi perifernog serotoninskog sustava su uključeni u različite fiziološke funkcije ali i patološka stanja. Trombociti sadrže pokazatelje koji su slični onima u središnjim serotoninskim sinaptosomima (Asor i Ben-Shachar, 2012; Camacho i Dimsdale, 2000; Yubero-Lahoz i sur., 2013). Smatra se da trombociti imaju ulogu u hematološkim procesima (agregaciji) ali i imunološkim odgovorima (Koudouovoh-Tripp i Sperner-Unterweger, 2012) jer sadrže proupalne i modulirajuće bioaktivne molekule. Njihova je reaktivnost povećana u mentalnom stresu i PTSP-u (Vidovic i sur., 2011) a ta povećana aktivnost dovodi do utjecaja na imuni sustav. Promjene imunog sustava su vrlo važne u razvoju različitih kardiovaskularnih i psihijatrijskih poremećaja, posebice stresom izazvanih poremećaja kao što je PTSP (Koudouovoh-Tripp i Sperner-Unterweger, 2012). Upravo radi toga je uloga trombocita u psihijatrijskim poremećajima toliko važna i istražuju se komponente 5-HT sustava u trombocitima kao što su koncentracija trombocitnog 5-HT-a ali i aktivnost MAO-B u trombocitima, kao mogući periferni pokazatelji PTSP-a, kao što je bilo predloženo (Zhang i sur., 2009). Međutim, velik dio naših rezultata i istraživanja na hrvatskim ratnim veteranima (Kovacic Petrovic i sur., 2016, 2019; Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2002, 2006) upućuju da su ti periferni pokazatelji, posebno koncentracija trombocitnog 5-HT-a, povezani s određenim simptomima koji se javljaju u sklopu kliničke slike PTSP-a.

U zaključku, u ovoj studiji nije utvrđena značajna razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između pušača i nepušača s PTSP-om, zdravih kontrolnih ispitanika i veterana koji nisu razvili PTSP. Osim toga, koncentracija 5-HT-a nije bila povezna s lakšim, umjerenim i težim oblikom PTSP-a, niti je postojala korelacija između trombocitnog 5-HT-a i broja bodova na ljestvici CAPS, te podskalama za ponovno proživljavanje traume, simptoma izbjegavanja i povećane pobuđenosti. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije bila povezana sa depresivnim, pozitivnim, psihotičnim simptomima i simptomima agitacije određenim pomoću podskala PANSS. Kod nepušača s PTSP-om utvrđena je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s izraženim simptomima na čestici P6 skale PANSS (sumnjičavost/proganjanje) u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji nisu razvili te simptome. Relativno manji broj ispitanika s izraženim simptomima mjerenim na skali PANSS kod podjele na ispitanike sa izraženim prema ispitanicima bez izraženih depresivnih, pozitivnih, psihotičnih simptoma i simptoma agitacije, te dodatna podjela na pušače i nepušače može objasniti nedostatak razlika kod rezultata vezanih za koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u podskupinama ispitanika s PTSP-om. S druge strane, upravo radi neujednačenih podataka iz literature, ova je studije slijedila upute velike meta-analize (Duke i sur., 2013), opisala je negativne rezultate, koristila različite ljestvice za evaluaciju simptoma koji se javljaju

u PTSP-u, i to za traumatske, depresivne, agitirane, pozitivne i psihotične simptome, koristila samo ispitanike muškog spola, i korigirala rezultate obzirom na dob i pušenje.

5.7. NEDOSTATAK STUDIJE

Nedostatak studije jest u tome što su ispitanici s PTSP-om osobe koje su tražile tretman i liječenje, i oni nemaju jako izražene simptome. Sukladno tome, postotak ispitanika s izraženim simptomima depresije, agitacije, pozitivnih i psihotičnih simptoma bio značajno manji nego broj ispitanika koji nisu imali izražene te simptome. Nedostatak je također jer su u studiju uključeni samo ratni veterani s borbenim iskustvom muškog spola. Dakle, rezultati studije se ne mogu izravno primijeniti za civilne traume i osobe ženskog spola, i daljnje su studije potrebne kako bi se istražila povezanost aktivnosti tromboticne MAO-B i koncentracije tromboticnog 5-HT-a sa PTSP-om i simptomima PTSP-a.

5.8. PREDNOSTI STUDIJE

Prednost studije jest u dovoljno velikom broju ispitanika uključenih u studiju i adekvatnoj snazi statističkog testa, uključivanju samo muških ispitanika kako bi se izbjegao značajan utjecaj spola na aktivnost tromboticne MAO-B i tromboticnog 5-HT-a, podjela svih ispitanika prema pušačkom statusu i korekcija rezultata za zbunjujuće varijable. U studiji su primijenjeni vrlo striktni dijagnostički kriteriji, korištene su različite ljestvice za evaluaciju simptoma koji se javljaju u PTSP-u, prema striktnim lomnim vrijednostima su ispitanici s PTSP-om podijeljeni na one sa ili bez izraženih simptoma depresije, agitacije, pozitivnih i psihotičnih simptoma. U studiji su rezultati korigirani obzirom na dob i pušenje. Istraživanje nudi moguće lako dostupne periferne (aktivnost MAO-B u tromboticima) biomarkere PTSP-a, težine PTSP-a i simptoma (psihotičnih, pozitivnih, depresivnih) koji se javljaju u PTSP-u.

6. ZAKLJUČCI

6. ZAKLJUČCI

- 1) Kod ispitanika s PTSP-om pronađena je značajno povišena aktivnost MAO-B u trombocitima prema ratnim veteranima koji nisu razvili PTSP;
- 2) Na aktivnost MAO-B u trombocitima utjecala je dijagnoza i pušački status;
- 3) Povišena aktivnost trombocitne MAO-B pronađena je u pušača i nepušača s PTSP-om prema vrijednostima MAO-B u ratnih veterana koji nisu razvili PTSP;
- 4) Kod ispitanika s PTSP-om utvrđena je značajno povišena aktivnost MAO-B kod onih ispitanika (pušača i nepušača) koji su razvili najteže traumatske simptome, mjerene ljestvicom CAPS, prema ispitanicima s PTSP-om koji su imali blage ili umjerene CAPS simptome; i kao potvrda je pronađena značajna pozitivna korelacija između MAO-B i ukupnog broja bodova na ljestvici CAPS, ili ukupnih broja bodova ostvarenih prema kriterijima B (ponovno proživljavanje traume), C (izbjegavanje podsjećanja na traumu) i D (povećana pobuđenost) ljestvice CAPS kod pušača i nepušača s PTSP-om;
- 5) Unutar veterana s PTSP-om (pušača i nepušača) pronađena je značajno niža aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika koji su razvili i imali jače izražene pozitivne, psihotične i depresivne simptome, mjerenim brojem bodova na podljestvicama PANSS, u odnosu na ispitanike, pušače i nepušače, bez izraženih pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma; to je potvrđeno sa značajnom povezanošću između snižene aktivnosti MAO-B i pojedinačnih čestica na skali PANSS; u pušača je potvrđena i značajno niža aktivnost trombocitne MAO-B sa izraženim simptomima na PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6, G10, G11 i G14 prema ispitanicima koji nisu imali izražene simptome; u nepušača je utvrđena snižena aktivnost trombocitne MAO-B u ispitanika koji su imali izražene simptome mjerene PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6 i G11 prema nepušačima koji nisu imali izražene te simptome;
- 6) Aktivnost trombocitne MAO-B može se koristiti kao biomarker PTSP-a i težine traumatskih, pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma koji se javljaju u PTSP-u;
- 7) Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije se razlikovala između pušača i nepušača sa ili bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika, ili između ispitanika s lakšim, umjerenim i težim simptomima PTSP-a, ili između ispitanika sa PTSP-om sa ili bez izraženih traumatskih, pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma;
- 8) Samo u skupini nepušača s PTSP-om utvrđena je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s izraženim simptomima na čestici P6 ljestvice PANSS (sumnjičavost/proganjanje) u odnosu na ispitanike koji nisu razvili sumnjičavost/proganjanje; no taj nalaz nije potvrđen u pušača;

- 9) Koncentracija trombocitnog 5-HT nije povezana s PTSP-om, težinom simptoma u PTSP-u ili razvojem i težinom traumatskih, pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma koji se javljaju u sklopu kliničke slike PTSP-a.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

Ahmed A (2007) PTSD, resilience and vulnerability. *Adv Psychiatr Treat* 13: 369-375

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.

Aubry AV, Serrano PA, Burghardt NS (2016) Molecular Mechanisms of Stress-Induced Increases in Fear Memory Consolidation within the Amygdala. *Front Behav Neurosci* 10: 191

Asor E, Ben-Shachar D (2012) Platelets: A possible glance into brain biological processes in schizophrenia. *World J Psychiatr* 2: 124-133

Atwoli L, Stein D, Koenen KC, McLaughlin KA (2015) Epidemiology of posttraumatic stress disorder: prevalence, correlates and consequences. *Curr Opin Psychiatry* 28: 307-311

Bacic I (2008) Usporedba različitih indikatora efikasnosti psihoterapijskog tretmana u liječenju PTSP-a. Zagreb: Filozofski fakultet; Odsjek za psihologiju, diplomski rad; 12

Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Geraciotti TD (1999) Serial corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 156: 585-588

Beckham JC, Feldman ME, Kirbyits AC, Hertzberg MA, Moore SD (1997) Interpersonal violence and its correlates in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychol* 53: 859-869

Berlin I, Anthenelli RM (2001) Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol* 4: 33-42

Bisson IJ, Cosgrove S, Roberts PN (2015) Post-traumatic stress disorder. *BMJ* 351: h6161

Blessing EM, Reus V, Mellon SH, Wolkowitz OM, Flory JD, Bierer L, Lindqvist D, Dhabhar F, Li M, Qian M, Abu-Amara D, Galatzer-Levy I, Yehuda R, Marmar CR (2017) Biological predictors of insulin resistance associated with posttraumatic stress disorder in young military veterans. *Psychoneuroendocrinology* 82: 91-97

Berrettini WH, Vogel WH, Clouse R (1977) Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatr* 134: 805-806

Boden MT, Kimerling R, Jacobs-Lentz J, Bowman D, Weaver C, Carney D, Walser R, Traflet JA (2012) Seeking Safety treatment for male veterans with a substance use disorder and post-traumatic stress disorder symptomatology. *Am J Addict* 107: 578-586

Boksa P (2013) A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 38: 75-77

Bortolato M, Shih JC (2011) Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: Preclinical and clinical evidence. *Int Rev Neurobiol* 100: 13-42

Bothwell M (2014) NGF BDNF NT3 and NT4. *Handb Exp Pharmacol* 220: 3-15

- Braakman MH, Kortmann FA, van den Brink W (2009) Validity of 'post-traumatic stress disorder with secondary psychotic features': a review of the evidence. *Acta Psychiatr Scand* 119: 15-24
- Braakman MH, Kortmann FA, van den Brink W, Verkes RJ (2008) Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features: neurobiological findings. *Prog Brain Res* 167: 299-302
- Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S (2000) Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *Int J Clin Psychiatry Ment Health* 61: 22-32
- Bras M, Milunovic V, Boban M, Brajkovic L, Benkovic V, Dordevic V, Polasek O (2011) Quality of life in Croatian Homeland war (1991-1995) veterans who suffer from post-traumatic stress disorder and chronic pain. *Health Qual Life Outcomes* 9: 56
- Bravo-Merodio L, Williams JA, Gkoutos GV, Acharjee A (2019) Omics biomarker identification pipeline 223 for translational medicine. *J Transl Med* 17: 155
- Brayant RA, Harvey AG, Guthrie RM (2000) A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 109: 341-344
- Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Charney DS (1997) Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 154: 624-629
- Britvic D, Urlic I, Anticevic V, Kekez V, Lapenda B (2007) Psihodinamski aspekti adaptacije i liječenja psihotraume: rezultati istraživanja. *Drustvena istraživanja* 89: 497-513
- Britton K, Akwa Y, Spina M, Koob G (2000) Neuropeptide Y blocks anxiogenic-like behavioral action of corticotropin-releasing factor in an operant conflict test and elevated plus maze. *Peptides* 21: 37-44
- Buchsbaum MS, Coursey RD, Murphy DL (1976) The biochemical high-risk paradigm: behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity. *Science* 194: 339-341
- Camacho A, Dimsdale JE (2000) Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med* 62: 326-336
- Cetin FH, Torun YT, Guney E (2017) The role of serotonin in aggression and impulsiveness. Chapter 11. In: Serotonin A Chemical Messenger Between All Types of Living Cells. Intech-open, 241-251
- Charney DS (2004) Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 161: 195-216
- Chen K, Shih JC (1998) Monoamine oxidase A and B: structure, function, and behavior. *Adv Pharmacol* 42:292-296
- Cicin-Sain L, Mimica N, Hranilovic D, Balija M, Ljubin T, Makaric G, Folnegovic-Smalc V, Jernej B (2000) Posttraumatic stress disorder and platelet serotonin measures. *J Psychiatry Res* 34: 155-161
- Coccaro EF (1992) Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: An example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol* 7: 3-12

- Coccaro EF (2020) The Overt Aggression Scale Modified (OAS-M) for clinical trials targeting impulsive aggression and intermittent explosive disorder: Validity, reliability, and correlates. *J Psychiatry Res* 124: 50-57
- Compean E, Hamner M (2019) Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 88: 265-275
- Cook EH, Stein MA, Ellison T, Unis AS, Leventhal BL (1995) Attention deficit hyperactivity disorder and whole blood serotonin levels. *Psychiatry Res* 57: 13-20
- Corcoran KA, Maren S (2001) Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *J Neurosci* 21: 1720-1726
- Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC (2010) Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep* 12: 313-326
- Cukljek S (2020) Sestrinske dijagnoze definicije i klasifikacije. Prijevod djela: ur. Herdman TH, Kamitsura S (2017) NANDA International Nursing Diagnoses: definitions and classification: 2018-2020. Jastrebarsko: Naklada Slap, 34-55
- Daskalakis NP, McGill MA, Lehrner A, Yehuda R (2015) Endocrine aspects of PTSD: hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and beyond. In: Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder, Springer International Publishing Switzerland, 245-260
- Daskalakis NP, Rijal CM, King C, Huckins LM, Ressler KJ (2018) Recent Genetics and Epigenetics Approaches to PTSD. *Curr Psychiatry Rep* 20:30
- David D, Kutcher GS, Jackson EI, Mellman TA (1999) Psychotic symptoms in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 29-32
- Davidson J, Lipper S, Kilts CD, Mahorney S, Hammett E (1985) Platelet MAO activity in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 142: 1341-1343
- De Kloet CS, Vermetten E, Heijnen CJ, Geuze E, Lentjes EG, Westenberg HG (2007) Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 32: 215-226
- Dell Oso L, Carmassi C, Del Debbio A, Catena Dell Oso M, Bianchi C, da Pozzo E, Origlia N, Domenici L, Massimetti G, Marazziti D, Piccinni A (2009) Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 899-902
- Del Vecchio M, Maj M, D Ambrosio A, Kemali D (1983) Low platelet MAO activity in chronic schizophrenics: A long-term effect of neuroleptic treatment? *Psychopharmacology* 79: 177-179
- Devor EJ, Cloninger CR, Hoffman PL, Tabakoff B (1993) Association of monoamine oxidase (MAO) activity with alcoholism and alcoholic subtypes. *Am J Med Genet* 48: 209-213
- Duke AA, Begue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T (2013) Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull* 139: 1148-1172

Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE, Almli LM, Amstadter AB, Ashley-Koch AE, Baker DG, Beckham JC, Bierut LJ, Bisson J et al (2018) Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizo-phrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 23: 666-673

Dursa EK, Reinhard MJ, Barth SK, Schneiderman AI (2014) Prevalence of a positive screen for PTSD among OEF/OIF and OEF/OIF-era Veterans in a large population-based cohort. *J Trauma Stress* 27: 542-549

Elman I, Upadhyay J, Langleben DD, Albanese M, Becerra L, Borsook D (2018) Reward and aversion processing in patients with post-traumatic stress disorder: functional neuroimaging with visual and thermal stimuli. *Transl Psychiatry* 8: 240

Era Dutta S, Gupta S, Raju MSVK, Kumar A, Pawar A (2017) platelet serotonin level and impulsivity in human self-destructive behavior: a biological and psychological study. *J Neurosci Rural Pract* 8: 199-203

Ehlers A, Mayou RA, Bryant B (1998) Psychological predictors of chronic posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *J Abnorm Psycho* 107: 508–519

Ehrlich D, Humpel C (2012) Platelets in psychiatric disorders. *World J Psychiatry* 2: 91-94

Edmondson DE, Binda C, Wang J, Upadhyay AK, Mattevi A (2009) Molecular and mechanistic properties of the membrane-bound mitochondrial monoamine oxidases. *Biochem* 48: 4220–4230

Ertugrul A, Ucar G, Basar K, Demir B, Yabanoglu S, Ulug B (2007) Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels. *Psychiatry Res* 14: 49-57

Fahlke C, Garpensrand H, Orelund L, Suomi S, Higley J (2002) Platelet monomaine oxidase activity in a nonhuman primatemodel of type 2 excessive alcohol consumption. *Am J Psychiatr* 159: 2107-2109

Finlay JM, Zigmond MJ, Abercrombie ED (1995) Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: Effects of diazepam. *Neuroscience* 64: 619-628

Folnegovic-Smalc V (2010) Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix* 89/90: 134-137

Forbes D, Creamer M, Phelps A, Bryant R, McFarlane A, Devilly GJ, Matthews L, Raphael B, Doran C, Merlin T, Newton S (2007) Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Aust NZJ Psychiatry* 41: 637-648

Fortinash K, Holoday Worret P (2006) Psychiatric Nursing Care Plans 5th Edition. Mosby, 35-61

Fragkaki I, Thomaes K, Sijbrandij M (2016) Posttraumatic stress disorder under ongoing threat: a review of neurobiological and neuroendocrine findings. *Eur J Psychotraumatol* 7: 1.30915

Garpenstrand H, Longato-Stadler E, af Klinteberg B, Grigorenko E, Damberg M, Orelund L, Hallman J (2002) Low platelet monoamine oxidase activity in Swedish imprisoned criminal offenders. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 135-140

Gelernter J, Sun N, Polimanti R et al. (2019) Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165,000 US veterans. *Nat Neurosci* 22: 1394-1401

Geraciotti TD Jr, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, Schmidt D, Rounds-Kugler B, Yehuda R, Keck PE Jr, Kasckow JW (2001) CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1227-1230

Giurgiuca A, Schipor S, Caragheorgheopol A, Crasan A, Postolache E, Tudose C, Prelipceanu D, Cozman D (2016) Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar I disorder. *Acta Endocrinol* 12: 275-281

Glover DA, Powers MB, Bergman L, Smiths JAJ, Telch MJ, Stuber M (2003) Urinary dopamine and turn bias in traumatized women with and without PTSD symptoms. *Behav Brain Res* 144: 137-141

Grah M, Mihanovic M, Svrclin P, Vuk Pisk S, Restek-Petrovic B (2010) Serotonin and cortisol as suicidogenic factors in patients with PTSD. *Coll Antropol* 4: 1433-1439

Gruden V, Gruden V. Jr (2000) Libido and PTSP. *Coll Antropol* 24: 253-256

Guina J, Nahhas RW, Nguyen MT, Farnsworth S (2018) PTSD Symptom severity, but not trauma type, predicts mental health help-seeking in the military. *J Psychiatr Pract* 24: 310-316

Gustavson C, Wass C, Mansson JE, Blennow K, Forsman A, Anckarsater H, Nilsson T (2010) Platelet monoamine oxidase B activity did not predict destructive personality traits or violent recidivism: a prospective study in male forensic psychiatric examinees. *Neuropsychobiology* 6: 87-96

Hageman I, Andersen HS, Jorgensen MB (2001) Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 104: 411-422

Hamner MB, Diamond BI (1993) Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 33: 304-306

Hamner MB (1997) Psychotic features and combat-associated PTSD. *Depress Anxiety* 5: 34-38

Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW (2003) Adjunctive risperidone in posttraumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 1-8

Harro J, Fischer K, Vansteelandt S, Harro M (2004) Both low and high activities of platelet monoamine oxidase increase the probability of becoming a smoker. *Eur Neuropsychopharmacology* 14: 65-69

Harro J, Orelund L (2016) The role of MAO in personality and drug use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 101-111

Hauck S, Kapczinski F, Roesler R, de Moura Silveira E, Magalhaes PV, Pinto Kruel LR, Schestatsky SS, Freitas Ceitlin LH (2010) Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 459-462

Hayes JP, Vanelzakker MB, Shin LM (2012) Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front Integr Neurosci* 6: 89

Heim C, Nemeroff CG (2009) Neurobiology of PTSD. *CNS Spectrum* 14: 13-24

Hercigonja Novkovic V, Rudan V, Pivac N, Nedic G, Muck-Seler D (2009) Platelet serotonin concentration in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 59: 17-22

- Hill J (2003) Childhood trauma and depression. *Curr Opin Psychiatry* 16: 3-6
- Hollander E, Simeon D (2008) Anxiety disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc. 505-607
- Howard MO, Cowley DS, Roy-Byrne PP, Hopfenbeck JR (1996) Tridimensional personality traits in sons of alcoholic and nonalcoholic fathers. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 445-448
- Insel TR (2003) Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav* 79: 351-357
- Jakovljevic M, Brajkovic L, Jaksic N, Loncar M, Aukst-Margetic B, Lasic D (2012) Posttraumatic stress disorders (PTSD) from different perspectives: a transdisciplinary integrative approach. *Psychiatr Danub* 24: 246-255
- Jakovljevic M, Muck Seler D, Pivac N, Ljubicic D, Bujas M, Dodig G (1997) Seasonal influence on platelet 5-HT levels in patients with recurrent major depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41: 1028-1034
- Jaksic N, Tudor L, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Konjevod M, Svob Strac D, Pivac N, Uzun S, Kozumplik O, Repovecki S (2020) Childhood trauma types and symptom severity in Croatian war veterans suffering from posttraumatic stress disorder (PTSD). *Psychiatry Res*, Letter to the Editor, 284: 112762
- Jaksic N, Brajkovic L, Ivezic E, Topic R, Jakovljevic M (2012) The role of personality traits in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Psychiatr Danub* 24: 256-266
- Javidi H, Yadollahie M (2012) Post-traumatic Stress Disorder. *Int J Occup Environ Med* 3: 2-9
- Jokinen J, Konigsson J, Moberg T, Jonssona EG, Tiihonen J, Nordström P, Oreland L, Åsberg M (2018) Platelet monoamine oxidase activity and interpersonal violence in male suicide attempters. *Psychiatry Res* 260: 173-176
- Kang HK, Natelson BH, Mahan CM, Lee KY, Murphy FM (2003) Post-traumatic stress disorder and chronic fatigue syndrome-like illness among Gulf War veterans: a population-based survey of 30,000 veterans. *Am J Epidemiol* 157: 141-148
- Kao CY, Stalla G, Stalla J, Wotjak CT, Anderzhanova E (2015) Norepinephrine and corticosterone in the medial prefrontal cortex and hippocampus predict PTSD-like symptoms in mice. *Behav Neurosci* 41: 1139-1148
- Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD Jr (2001) Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 22: 845-851
- Kastelan A, Franciskovic T, Moro Lj, Roncevic-Grzeta I, Grkovic J, Jurcan V, Lesica T, Graovac M, Girotto I (2007) Psychotic Symptoms in Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder. *Mil Med* 172: 273-277
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276
- Keane TM, Marshall AD, Taft CT (2006) Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annu Rev Clin Psychol* 2: 161-97

Kellner M, Yassouridis A, Hübner R, Baker DG, Wiedemann K (2003) Endocrine and cardiovascular responses to corticotropin-releasing hormone in patients with posttraumatic stress disorder: a role for atrial natriuretic peptide? *Neuropsychobiology* 47: 102–108

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 593–602

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995) Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 52: 1048-1060

Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromberg EJ, Cardoso G, Koenen KC (2017) Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol* 8: 1353383

Khan A, Lee E, Dager S, Hyde T, Raisys V, Avery D, Dunner D (1986) Platelet MAO-B activity in anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 21: 847-849

Kiive E, Eensoo D, Harro M, Harro J (2002) Platelet monoamine oxidase activity in association with childhood aggressive and hyperactive behaviour: the effect of smoking? *Pers Individ Dif* 33: 355-363

Kintzle S, Barr N, Corletto G, Castro CA (2018) PTSD in U.S. Veterans: The role of social connectedness, combat experience and discharge. *Health* 6: 102

Klenteberg BA, Schalling D, Edman G, Oreland L, Asberg M (1987) Personality correlates of platelet monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects. *Neuropsychobiology* 18: 89-96

Kocijan-Hercigonja D (2006) Biološke osnove i terapija ponasanja. *Skolska knjiga, Zagreb*, 45-62

Komar Z, Koren B, Trlek M (2003) U: Posttraumatski stresni poremećaj. Pavlina Z, Komar Z, editor. Zagreb: Ministarstvo obrane Republike Hrvatske; *Vojna psihologija*, 393-432

Komar Z, Vukusic H (1999) Post-traumatic stress disorder in Croatian war veterans; incidence and psychosocial features. U: *New insights in post-traumatic stress disorder (PTSD)*, Dekaris D, Sabioncello A. urednici. Proceedings (Abstracts, references and illustrations). Croatian Academy of Science and Arts; Zagreb: 42-44

Konjevod M, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Sáiz J, Tudor L, Uzun S, Kozumplik O, Svob Strac D, Zarkovic N, Pivac N (2020) Metabolomics in posttraumatic stress disorder: Untargeted metabolomic analysis of plasma samples from Croatian war veterans. *Free Radic Biol Med* 162: 636-641

Konjevod M, Tudor L, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Barbas C, Zarkovic N, Nikolac Perkovic M, Uzun S, Kozumplik O, Lauc G, Pivac N (2019) Metabolomic and glycomic findings in posttraumatic stress disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 88: 181-193

Koudouovoh-Tripp P, Sperner-Unterweger B (2012) Influence of mental stress on platelet bioactivity. *World J Psychiatry* 22: 134-47

Kovacic Z (2010) Polimorfna regija vezana za gen serotoninskog transportera u bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem. Zagreb: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, 101-102

- Kovacic Z, Henigsberg N, Pivac N, Nedic G, Borovecki A (2008) Platelet serotonin concentration and suicidal behavior in combat related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 544-551
- Kovacic Petrovic Z, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Peraica T, Tudor L, Pivac N (2019) The association between serotonin transporter polymorphism, platelet serotonin concentration and insomnia in non-depressed veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Danub* 31: 78-87
- Kovacic Petrovic Z, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Peraica T, Pivac N (2016) No association between the serotonin transporter linked polymorphic region polymorphism and severity of posttraumatic stress disorder symptoms in combat veterans with or without comorbid depression. *Psychiatry Res* 244: 376-381
- Kozaric-Kovacic D, Hercigonja DK, Grubisic-Ilic M (2001) Posttraumatic stress disorder and depression in soldiers with combat experiences. *Croat Med J* 42: 165-170
- Kozaric-Kovacic D, Pivac N (2007) Quetiapine treatment in an open trial in combat related posttraumatic stress disorder with psychotic features. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 253-261
- Kozaric-Kovacic D, Kovacic Z, Rukavina L (2007) Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix* 71: 102-106
- Kozaric-Kovacic D, Pivac N, Muck-Seler D, Rothbaum BO (2005) Risperidone in psychotic combat related posttraumatic stress disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 66: 922-927
- Krajl M (1965) A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol* 14: 1684-1686
- Kruesi M, Hibbs E, Zahn T, Keysor CS, Hamburger SD, Bartko JJ, Rapoport JL (1992) A 2-year prospective follow-up study of children and adolescents with disruptive behavior disorders: Prediction by CSF 5HIAA, HVA, and autonomic measures? *Arch Gen Psychiatry* 49: 429-435
- Kukkonen N, Sharifullin R (2017) Nursing Interventions for Posttraumatic Stress Disorder. Lahti University of Applied Sciences Degree Programme in Nursing, 34-44
- Lang K (2005) The anxiety disorders, in Lang. The behavioral genetics of psychopathology, 111-132
- Lee JC, Wang LP, Tsien JZ (2016) Dopamine Rebound-Excitation Theory: Putting Brakes on PTSD. *Front Psychiatry* 7: 163
- Lehrner A, Yehuda R (2014) Biomarkers of PTSD: military applications and considerations. *Eur J Psychotraumatol* 5: 10.3402
- Lestra C, D Amato T, Ghaemmaghami C, Perret-Liaudet A, Broyer M, Renaud B, Dalery J, Chamba G (1998) Biological parameters in major depression: effects of paroxetine, viloxazine, moclobemide and electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 44: 274-280
- Li L, Li MX, Pan LH, Wang GM, Guo M, Fu LQ, Guo JC, Gao YS, Chen F, Xie MX (2016) Comparative analysis of platelet 5-HT concentrations in Han and Li patients with post-traumatic stress disorder. *Genet Mol Res* 15: 15038265

- Lindqvist D, Dhabhar FS, Mellon SH, Yehuda R, Grenon SM, Flory JD, Wolkowitz OM (2017) Increased pro-inflammatory milieu in combat related PTSD – A new cohort replication study. *Brain Behav Immun* 59: 260-264
- Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S (1999) Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry* 45: 817–826
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the Folin-Phenol reagents. *J Biol Chem* 193: 265-275
- Lucki I (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44: 151-162
- MacManus D, Rona R, Dickson H, Somaini G, Fear N, Wessely S (2015) Aggressive and violent behavior among military personnel deployed to Iraq and Afghanistan: Prevalence and link with deployment and combat exposure. *Epidemiol Rev* 37: 196-212
- Maes M, Delmeire L, Schotte C, Aleksander J, Creten T, Mylle J, Struyf A, Pison G, Rousseeuw PJ (1998) Epidemiologic and phenomenological aspects of post-traumatic stress disorder: DSM-III-R diagnosis and diagnostic criteria not validated. *Psychiatry Res* 81: 179-193
- Maguire K, Norman T, Burrows G, Hopwood M, Morris P (1998) Platelet paroxetine binding in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 77: 1-7
- Mammadova-Bach E, Mauler M, Braun A, Duerschmied D (2017) Immuno-thrombotic effects of platelet serotonin. U: K. F Shad ur., Serotonin - a chemical messenger between all types of living cells. Intech Open, 253-269
- Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, Mieczkowski T, Myers JE, Stanley M (1992) Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 49: 442-446
- Marcinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Muck-Seler D (2007) Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 150: 105-108
- Marmar CR, Spiegel D (2007) Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. In: Gabbard GO, ed. *Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc. 517-536
- Matic G, Milutinovic DV, Nestorov J, Elakovic I, Jovanovic SM, Perisic T, Dunderski J, Damjanovic S, Knezevic G, Spiric Z, Vermetten E, Savic D (2013) Lymphocyte glucocorticoid receptor expression level and hormone-binding properties differ between war trauma-exposed men with and without PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 43: 238-245
- Matsuoka Y, Nishi D, Noguchi H, Kim Y, Hashimoto K (2013) Longitudinal Changes in Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Accident Survivors with Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychobiology* 68: 44-50
- McFarlane AC, Barton CA, Yehuda R, Wittert G (2011) Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 36: 720–727

- Mellman TA, Kumar AM (1994) Platelet serotonin measures in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 53: 99-101
- Meneses A, Liy-Salmeron G (2012) Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci* 23: 543-553
- Merenlender-Wagner A, Dikshtein Y, Yadid G (2009) The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Curr Drug Targets* 10: 1096-1108
- Mericle AA, Havassy BE (2008) Characteristics of recent violence among entrants to acute mental health and substance abuse services. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 43: 392-402
- Meszaros Z, Borsiczky D, Mate M, Tarcali J, Szombathy T, Tekes K, Magyar K (1998) Platelet MAO-B activity and serotonin content in patients with dementia: effect of age, medication, and disease. *Neurochem Res* 23: 863-868
- Meyerhoff DJ, Mon A, Metzler T, Neylan TC (2014) Cortical Gamma-Aminobutyric Acid and Glutamate in Posttraumatic Stress Disorder and Their Relationships to Self-Reported Sleep Quality. *Sleep* 37: 893-900
- Michopoulos V, Norrholm SD, Jovanovic T (2015) Diagnostic biomarkers for posttraumatic stress disorder: promising horizons from translational neuroscience research. *Biol Psychiatry* 78: 344-353
- Mimica N, Folnegovic-Smalc V, Uzun S, Rusinovic M (2002) Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus* 11: 183-188
- Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Folnegovic-Smalc V (2010) Farmakoterapija posttraumatskog stresnog poremećaja. *Medix* 61-64
- Moffitt TE, Brammer GL, Caspi A, Raleigh M, Yuwiler A, Silva P (1998) Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. *Biol Psychiatry* 43: 446-457
- Moreno J, Campos MG, Lara C, Torner C (2005) The platelet as biological marker of the neural serotonergic function. *Salud Mental* 28: 79-87
- Morgan CA, Rasmusson A, Wang S, Hoyt G, Hauger RL, Hazlett G (2002) Neuropeptide Y, cortisol, and subjective distress in humans exposed to acute stress: Replication and extension of previous report. *Biol Psychiatry* 52: 136-142
- Muck Seler D, Jakovljevic M, Pivac N (1996) Platelet 5-HT concentrations and suicidal behaviour in recurrent major depression. *J Affect Disord* 39: 73-80
- Muck Seler D, Pivac N (2011) Serotonin: an overview. *Period Biol* 113: 29-41
- Muck Seler D, Pivac N, Jakovljevic M (1999) Sex differences, season of birth and platelet 5-HT levels in schizophrenic patients. *J Neural Transm* 106: 337-347
- Muck Seler D, Pivac N, Jakovljevic M, Brzovic Z (1999) Platelet 5-HT, plasma cortisol and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 45: 1433-1439

- Muck Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Sagud M, Mihaljevic-Peles A (2003) Platelet 5-HT concentration and comorbid depression in war veterans with or without posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 75: 171-179
- Muck Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M (2004) Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res* 127: 217-226
- Muck Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1235-1243
- Muck Seler D, Presecki P, Mimica N, Mustapic M, Pivac N, Babic A, Nedic G, Folnegovic-Smalc V (2009) Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase type B activity in female patients in early, middle and late phase of Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1226-1231
- Muck Seler D, Sagud M, Mustapic M, Nedic G, Babic A, Mihaljevic Peles A, Jakovljevic M, Pivac N (2008) The effect of lamotrigine on platelet monoamine oxidase type B activity in patients with bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1195-1198
- Mueller-Oerlinghausen B, Roggenbach J, Franke L (2004) Serotonergic platelet markers of suicidal behavior-do they really exist? *J Affect Disord* 79: 13-24
- Murrough JW, Huang Y, Hu J, Henry S, Williams W, Gallezot JD, Bailey CR, Krystal JH, Carson RE, Neumeister A (2011) Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 70: 1033-1038
- Mustapic M, Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Dezeljin M, Cubells JF, Muck-Seler D (2007) Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH) Activity and 1021C/T Polymorphism of DBH Gene in Combat- Related Post-Traumatic Stress Disorder. *Am J Med Genet* 144B: 1087-1089
- NANDA (2014) International Nursing Diagnoses 2012-14: Definitions and Classification. Wiley, 49-97
- Naoi M, Riederer P, Maruyama W (2016) Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. *J Neural Transm* 123: 91-106
- Nedic G, Pivac N, Hercigonja DK, Jovancevic M, Curkovic KD, Muck-Seler D (2010) Platelet monoamine oxidase activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 175: 252-255
- Nedic Erjavec G, Nenadic Sviglin K, Nikolac Perkovic M, Muck-Seler D, Jovanovic T, Pivac N (2014) Association of gene polymorphisms encoding dopaminergic system components and platelet MAO-B activity with alcohol dependence and alcohol dependence-related phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 54: 321-327
- Nedic Erjavec G, Konjevod M, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Tudor L, Barbas C, Grune T, Zarkovic N, Pivac N (2018) Short overview on metabolomic approach and redox changes in psychiatric disorders. *Redox Biol* 14: 178-186
- Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Tudor L, Svob Strac D, Pivac N (2020) Neurotransmitter and neurotrophic biomarkers in combat related PTSD. U: The Routledge International Handbook of Military

Psychology and Mental Health, Kumar U (ur), serija: Routledge International Handbooks, Routledge Taylor & Francis Group, 467-481

Nedic Erjavec G, Sagud M, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Konjevod M, Tudor L, Uzun S, Pivac N (2021) Depression: Biological markers and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 105: 110139

Nenadic Sviglin K, Nedic G, Nikolac M, Mustapic M, Muck-Seler D, Borovecki F, Pivac N (2011) Insomnia, platelet serotonin and platelet monoamine oxidase in chronic alcoholism. *Neurosci Lett* 500: 172-176

Netter P, Montag C, Reuter M, Baars M, Gallhofer B (2015) Genetic variation of the MAO B Gene is related to shorter reaction times in alcohol dependent patients. *J Addict Med Ther* 3: 1014

Newport DJ, Nemeroff CB (2000) Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol* 10: 211-218

Nievergelt CM, Ashley-Koch AE, Dalvie S, Hauser MA, Morey RA, Smith AK, Uddin M (2018) Genomic approaches to posttraumatic stress disorder: The Psychiatric Genomic Consortium Initiative. *Biol Psychiatry* 83: 831-839

Nievergelt CM, Maihofer AX, Klengel T, Atkinson EG, Chen CY, Choi KW, Coleman JRI, Dalvie S, Duncan LE, Gelernter J et al. (2019) International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nat Commun* 10: 4558

Nicolac Perkovic M (2015) Uloga moždanog neurotrofnog čimbenika u Alzheimerovoj bolesti. doktorska disertacija, Zagreb, Sveučiliste Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 217

Nicolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O, Vlatkovic S, Pivac N (2016) Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 131-146

Nicolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Svob Strac D, Uzun S, Kozumplik O, Pivac N (2017) Theranostic Biomarkers for Schizophrenia. *Int J Mol Sci* 18: 733

North CS, Nixon SJ, Shariat S, Mallonee S, McMillen JC, Spitznagel EL, Smith EM (1999) Psychiatric disorders among survivors of the Oklahoma City Bombing. *JAMA* 282: 755-762

Olf M, van Zuiden M (2017) Neuroendocrine and neuroimmune markers in PTSD: pre-, peri- and post-trauma glucocorticoid and inflammatory dysregulation. *Curr Opin Psychol* 14: 132-137

Oreland L (2004) Platelet Monoamine Oxidase, Personality and Alcoholism: The Rise, Fall and Resurrection. *NeuroToxicology* 25: 79-89

Oreland L, Garpenstrand H, Damberg M, Alm PO, Thorell LH, af Klinteberg B, Ekblom J (1999) The correlation between platelet MAO activity and personality--the effect of smoking and possible mechanisms behind the correlation. *Neurobiology* 7: 191-203

Oreland L, Hallman J (1995) The correlation between platelet MAO activity and personality: short review of findings and a discussion on possible mechanisms. *Prog Brain Res* 106: 77-84

Oreland L, Nilsson K, Damberg M, Hallman J (2007) Monoamine oxidases: activities, genotypes and the shaping of behaviour. *J Neural Transm* 114: 817-822

- Orland L, Wiberg A, Fowley CJ (1981) Monoamine oxidase activity in platelets as related to monoamine oxidase activity and monoamine function in the brain. *Ret Adv Neuropsychopharmacol* 31: 195
- Osorio C, Probert Z, Jones E, Young AH, Ian Robbins I (2017) Adapting to stress: understanding the neurobiology of resilience. *Behav Med* 43: 307-322
- Paaver M, Eensoo D, Pulver A, Harro J (2006) Adaptive and maladaptive impulsivity, platelet monoamine oxidase (MAO) activity and risk-admitting in different types of risky drivers. *Psychopharmacology* 186: 32–40
- Pai A, Suris AM, North CS (2017) Posttraumatic stress disorder in the DSM-5: controversy, change, and conceptual considerations. *Behav Sci* 13: 7
- Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Liu A (2018b) Catecholamines in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Mol Neurosci* 11: 450
- Pan X, Wang Z, Wu X, Wen SW, Liu A (2018a) Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 181: 324
- Paunovic N, Ost LG (2005) Psychometric properties of a Swedish translation of the Clinician Administered PTSD Scale-Diagnostic Version. *J Trauma Stress* 18: 161-164
- Peitl V, Getaldic-Svarc B, Karlovic D (2020) Platelet Serotonin Concentration Is Associated with Illness Duration in Schizophrenia and Chronological Age in Depression. *Psychiatry Investig* 17: 579-586
- Pinna G (2018) Biomarkers for PTSD at the Interface of the Endocannabinoid and Neurosteroid Axis. *Front Neurosci* 12: 482
- Pithadia AB, Jaina SM (2009) 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and their modulators with therapeutic potentials. *J Clin Med Res* 1:72-80
- Pivac N (2019) Theranostic approach to PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 92: 260-262
- Pivac N, Jakovljevic M, Muck Seler D, Brzovic Z (1997) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patients. *Psychiatry Res* 73: 123-132
- Pivac N, Konjevod M, Sagud M, Uzun S, Kozumplik O (2020) Neuroendocrine and immune biomarkers of PTSD in Combat Veterans. U: The Routledge International Handbook of Military Psychology and Mental Health, Kumar U (ur), serija: Routledge International Handbooks, Routledge Taylor & Francis Group, 483-496
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D (2006) Pharmacotherapy of treatment-resistant combat-related posttraumatic stress disorder with psychotic features. *Croat Med J* 47: 440-451
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Dezeljin M, Mustapic M, Jovanovic T, Muck Seler D (2007) Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder. U: The Integration and Management of Traumatized people after Terrorist Attack. NATO Security through Science series E: Human and Societal Dynamics -Begec, Suat (ur) vol 15. IOS Press Amsterdam, 41-62

- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck Seler D (2004) Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology* 175: 451-456
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck Seler D (2006) Biological markers in Croatian war veterans with combat related posttraumatic stress disorder. U: M Ray (ur.). Novel approaches to the diagnosis and treatment of posttraumatic stress disorder. Amsterdam: IOS Press, 3-12
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Nedic G, Nikolac M, Mustapic M, Babic A, Grubisic-Ilic M, Kovacic Z, Muck Seler D (2010) Genetic markers in suicidal and non-suicidal veterans with combat-related posttraumatic stress disorder, 4. Posttraumatic stress disorder (PTSD): causes, symptoms and treatment. Egan SJ (ur.), New York: NOVA SCI Publisher, 109-139
- Pivac N, Muck Seler D, Barisic I, Jakovljevic M, Puretic Z (2001) Platelet serotonin concentration in dialysis patients with somatic symptoms of depression. *Life Sci* 68: 2423-2433
- Pivac N, Muck Seler D, Jakovljevic M (1997) Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology* 36: 19-21
- Pivac N, Muck Seler D, Sagud M, Jakovljevic M (2002) Platelet serotonergic markers in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1193-1198
- Pivac N, Muck Seler D, Sagud M, Jakovljevic M, Mustapic M, Mihaljevic-Peles A (2003) Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 759-765
- Pivac N, Nedic G, Kozaric-Kovacic D, Nikolac M, Grubisic Ilic M, Mustapic M, Jendricko T, Rakos I, Muck-Seler D (2013) Biomarkers as new tools to improve the diagnosis and treatment of PTSD. NATO Science for peace programme: NATO ASI - Invisible Wounds, New Tools to Enhance PTSD Diagnosis and Treatment, Wiederhold, Brenda K. (ur.). Amsterdam: IOS Press; 21-72
- Pivac N, Ramsay RR (2016) Editorial: MAO and aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 79-80
- Pivac N, Muck Seler D, Jakovljevic M, Ljubicic D, Crncevic-Orlic Z (1998) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in posttraumatic stress disorder in Croatian war veterans. *Psychiatr Danub* 10: 103-104
- Pivac N, Muck Seler D, Kozaric-Kovacic D, Mustapic M, Nenadic-Sviglin K, Dezeljin M (2005) Platelet monoamine oxidase in alcoholism. *Psychopharmacology* 182: 194-196
- Pivac N, Nedic G, Mustapic M, Babic A, Stipcevic T, Borovecki F, Hajnsek S, Muck-Seler D (2009) The lack of genotype–phenotype relationship between platelet serotonin concentration and serotonin transporter gene promoter polymorphism in healthy subjects. *Neurosci Lett* 462: 45-48
- Podobnik J, Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Dodig Curkovic K, Curkovic M, Kovac V, Svob Strac D, Cusek M, Bortolato M, Pivac N (2020) Detention in Juvenile Correctional Facilities Is Associated with Higher Platelet Monoamine Oxidase B Activity in Males. *Biomolecules* 10: 1555
- Poropat G, Milic S (2017) Slucajne pogreske u istrazivanjima i vaznost velicine uzorka. *Medicina Fluminensis* 53: 473-479

- Powers P (2002) A discourse analysis of nursing diagnosis. *Qual Health Res* 12: 945-965
- Prasad P, Chaichi A, Kelley DP, Francis J, Gartia MR (2019) Current and future functional imaging techniques for post-traumatic stress disorder. *RSC Adv* 9: 24568
- Raglan GB, Schmidt LA, Schulkin J (2017) The role of glucocorticoids and corticotropin-releasing hormone regulation on anxiety symptoms and response to treatment. *Endocr Connect* 6: 1-7
- Reisman M (2016) PTSD Treatment for Veterans: What's working, what's new, and what's next. *Pharm Ther* 41: 623-627, 632-634
- Restek-Petrovic B (2005) Liječenje oboljelih od PTSP-a u bolničkom grupnom psihoterapijskom i socioterapijskom setting-u: grupna dinamika 1995-te, 2000-te i 2005-te godine. Knjiga sazetaka. II Hrvatski kongres vojne medicine. Zagreb, 127
- Rhoads J, Pearman T, Rick S (2007) Clinical presentation and therapeutic interventions for posttraumatic stress disorder PostKatrina. *Arch Psychiatr Nurs* 21: 249-256
- Roggenbach J, Muller-Oerlinghausen B, Franke L, Uebelhack R, Blank S, Ahrens B (2007) Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects. *J Neural Transm* 114: 479-487
- Roy A, Adinoff B, Linnoila M (1988) Acting out hostility in normal volunteers: Negative correlation with levels of 5HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res* 24: 187-194
- Ruchkin VV, Kuposov RA, Klinteberg B, Orelan L, Grigorenko EL (2005) Platelet MAO-B, personality, and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 114: 477-482
- Rumpler C (2008) How do you Intervene in Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Associated with Traumatic Injury? *Rehabil Nurs* 33: 87-191
- Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Jakovljevic M, Muck-Seler D (2007) Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania. *J Affect Disord* 97: 247-251
- Sagud M, Nikolac M, Mihaljevic-Peles A, Nedic G, Vuksan Cusa B, Mustapic M, Marcinko D, Jakovljevic M, Muck-Seler D, Pivac N (2012a) Antipsychotic drugs do not affect platelet 5-HT concentration in schizophrenic patients. *Transl Neurosci* 3: 56-60
- Sagud M, Nikolac M, Mihaljevic-Peles A, Nedic G, Vuksan Cusa B, Mustapic M, Jakovljevic M, Muck-Seler D, Pivac N (2012b) The lack of effect of ziprasidone on platelet serotonin concentration in schizophrenic patients. Letter to the editors. *Psychopharmacology* 219: 11791181
- Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B et al. (2016) A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology* 233: 3259–3267
- Sah R, Ekhaton NN, Strawn JR, Sallee FR, Baker DG, Horn PS, Geraciotti TD (2009) Low Cerebrospinal Fluid Neuropeptide Y Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 66: 705-707
- Sakellariou MO, Stefanatou A (2017) Neurobiology of PTSD and implications for treatment: An overview. *Curr Res Integr Med* 2: 6-9

Salomon RM, Mazure CM, Delgado PL, Mendia P, Charney DS (1994) Serotonin function in aggression: The effect of acute plasma tryptophan depletion in aggressive patients. *Biol Psychiatry* 35: 570-572

Sandica Andreica B, Pop B (2014) Risk Factors for PTSD. *J Trauma Treat* S4: e002

Savic D, Knezevic G, Damjanovic S, Spiric Z, Matic G (2012) The role of personality and traumatic events in cortisol levels—where does PTSD fit in? *Psychoneuroendocrinology* 37: 937-947

Schalling D, Asberg M, Edman G, Oreland L (1987) Markers for vulnerability to psychopathology: temperament traits associated with platelet MAO activity. *Acta Psychiatr Scand* 176: 172-182

Sharma I, Kumar A, Chansouria JP, Varma SL (1991) Clinical variables and platelet mao in schizophrenia. *Ind J Psychiatry* 33: 271-280

Sherin JE, Nemeroff CB (2011) Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci* 13: 263-278

Shevlin M, Armour C, Murphy J, Houston JE, Adamson G, 2011. Evidence for a psychotic posttraumatic stress disorder subtype based on the National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 46: 1069–1078

Shih JC, Chen K, Ridd MJ (1999) Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 22: 197-217

Shih JC, Wu JB, Che, K (2011) Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes. *J Neural Transm* 118: 979-986

Skondras M, Markianos M, Botsis A, Bistolaki E, Christodoulou G (2004) Platelet monoamine oxidase activity and psychometric correlates in male violent offenders imprisoned for homicide or other violent acts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 380-386

Smerin SE, Chen A, Li H (2016) Neurophysiology of aggression in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry* 19: 3

Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin, FR (1986) Elevation and reduction of plasma tryptophan and their effects on aggression and perceptual sensitivity in normal males. *Aggress Behav* 12: 393-407

Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS (1999) Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 46: 1192-1204

Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, Johnson DR, Heninger GR, Charney DS (1997) Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54: 749-758

Sripada RK, Rauch SAM, Liberzon I (2016) Psychological mechanisms of PTSD and its treatment. *Curr Psychiatry Rep* 18: 99

Stahl SM (1985) Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons; U: Longenecker GL (ur.): Platelets: Physiology and Pharmacology. New York, Academic Press, 307-340

Stahl SM (1998) Basic psychopharmacology of antidepressants: Part 1. Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 59: 5-14

Stalenheim EG (2001) Relationships between attempted suicide, temperamental vulnerability, and violent criminality in a Swedish forensic psychiatric population. *Eur Psychiatry* 16: 386-394

Stalenheim EG (2004) Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6-8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res* 121: 281-291

Stalenheim EG, von Knorring L, Orelund L (1997) Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a Swedish forensic psychiatric population. *Psychiatry Res* 69: 79-87

Stanley B, Molcho A, Stanley M, Winchel R, Gameroff MJ, Parsons B, Mann JJ (2000) Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am J Psychiatry* 157: 609-614

Stein DJ, Ipser JC, Seedat S (2006) Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD002795

Stratta P, Sanita P, et al. (2016) Clinical correlates of plasma brain-derived neurotrophic factor in post-traumatic stress disorder spectrum after a natural disaster. *Psychiatry Res* 244: 165-170

Strkalj Ivezic S (2003) ur. Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Anksiozni poremećaji. Zagreb; Hrvatski liječnički zbor, 5-14

Suliman S, Hemmings SMJ, Seedat S (2013) Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front Integr Neurosci* 7: 55-135

Su S, Xiao Z, Lin Z, Qiu Y, Jin Y, Wang Z (2015) Plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 229: 365-369

Svob Strac D, Kovacic Petrovic K, Nikolac Perkovic M, Umolac D, Nedic Erjavec G, Pivac N (2016) Platelet monoamine oxidase type B, MAOB intron 13 and MAOA-uVNTR polymorphism and symptoms of posttraumatic stress disorder. *Stress* 19:362-373.

Svob Strac D (2018) Serotoninski biomarkeri PTSP-a. 23. simpozij Psihotraumatologija – sadasnje stanje i pogled u buducnost. Rijeka; Hrvatska Akademija Znanosti I Umjetnosti, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci, Medicinski fakultet Sveučilišta U Rijeci, Regionalni Centar za Psihotraumu Klinika za psihijatriju, KBC Rijeka, 5-6

Taft CT, Creech SK, Murphy CM (2017) Anger and aggression in PTSD. *Curr Opin Psychol* 14: 67-71

Taft CT, Kaloupek DG, Schumm JA, Marshall AD, Panuzio J, King DW, Keane TM (2007) Posttraumatic stress disorder symptoms, physiological reactivity, alcohol problems, and aggression among military veterans. *J Abnorm Psychol* 116: 498–507

Tolozza FJK, Mao Y, Menon LP, George G, Borikar M, Erwin JP, Owen RR, Maraka S (2020) Association of thyroid function with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 26: 1173-1185

- Triffleman E, Carroll K, Kellogg S (1999) Substance dependence posttraumatic stress disorder therapy. An integrated cognitive-behavioral approach. *J Subst Abuse Treat* 17: 3-14
- Tseilikman V, Dremencov E, Tseilikman O, Pavlovicova M, Lacinova L, Jezova D (2019) Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-related psychopathological processes. *Stress* 23: 1-12
- Tudor L, Konjevod M, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Konjevod M, Svob Strac D, Uzun S, Kozumplik O, Sagud M, Jovanovic T, Lauc G, Pivac N (2019) N-glycomic profile in combat related posttraumatic stress disorder. *Biomolecules* 9: 834
- Tuinier S, Verhoeven WM, van Praag HM (1995) Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and aggression: a critical reappraisal of the clinical data. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 147-156
- Uzbekov M, Brilliantova V, Shikhov S (2019) Monoamine oxidase and semi carbazide-sensitive amine oxidase in pathogenetic mechanisms of first episode of schizophrenia. *Biomed J Sci Tech Res* 23: 003856
- Uzun S, Kozumplik O, Folnegovic-Smalc V, Mimica N, Rigler-Kunovic R (2003) Moklobemid u terapiji bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem. *Psychiatr Danub* 15: 203
- Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegovic-Smalc V (2005) Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče, 15-49
- Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, et al. (2004) Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 55: 250-254
- van den Heuvel L, Suliman S, Malan-Müller S, Hemmings S, Seedat S (2016) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma levels in road traffic accident survivors. *Anxiety Stress Coping* 5806: 1-33
- van Praag HM (2004) The cognitive paradox in posttraumatic stress disorder: a hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 923-935
- van Zuiden M, Geuze E, Willems HL, Vermetten E, Maas M, Amarouchi K, Kavelaars A, Heijnen CJ (2012) Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biol Psychiatry* 71: 309-316
- VanDyke LM, Burton E, Hamidovic A, Burge MR (2017) Hormonal aspects of post-traumatic stress disorder. *Endocrinol Diabetes Metab J* 1: 1-10
- Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJ, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempen GM (1998) Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [³H]paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 43: 740-746
- Vidovic A, Grubisic-Ilic M, Kozaric-Kovacic D, Gotovac K, Rakos I, Markotic A, Rabatic S, Dekaris D, Sabioncello A (2011) Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 36: 161-172
- Virkkunen M, De Jong J, Bartko J, Goodwin FK, Linnoila M (1989) Relationship of psychobiological variables to recidivism in violent offenders and impulsive firesetters. A followup study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 600-603

von Knorring AL, Bohman M, von Knorring L, Orelund L (1985) Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatr Scand* 72: 51-58.

von Knorring AL, Hallman J, von Knorring L, Orelund L (1991) Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol Alcohol* 26: 409-416

von Knorring AL, Orelund L, Winblad B (1984) Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets. *Psychiatry Res* 12: 11-26

von Knorring AL, Orelund L, Haggendal J, Magnusson T, Al-may B, Johansson F (1986) Relationship between platelet MAO activity and concentrations of 5-HIAA and HVA in cerebrospinal fluid in chronic pain patients. *J Neural Transm* 66: 37-46

Watson P (2019) PTSD as a Public Mental Health Priority. *Curr Psychiatry Rep* 21: 61

Weathers FW, Keane TM, Foa EB (2009) Assessment and Diagnosis of Adults. U: EB Foa, TM Keane, MJ Friedman, JA Cohen (ur.). Effective treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies-second edition. New York, NY: The Guildford Press, 23-61

Weathers FW, Keane TM, Davidson JR (2001) Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety* 13: 132-156

Weathers FW, Ruscio AM, Keane TM (1999) Psychometric properties of nine scoring rules for the Clinician-Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale. *Psychol Assess* 11: 124-33

Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC, Statham DJ, Martin NG (2000) Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 30: 443-454

Wilker S, Schneider A, Conrad D, Pfeiffer A, Boeck C, Lingenfelder B, Kolassa IT (2018) Genetic variation is associated with PTSD risk and aversive memory: Evidence from two trauma-Exposed African samples and one healthy European sample. *Transl Psychiatry* 8: 251

Wimalawansa SJ (2014) Causes and risk factors for posttraumatic stress disorder: the importance of right diagnosis and treatment. *Asian J Medi Sci* 5: 1-13

Wolf EJ, Logue MW, Hayes JP, Sadeh N, Schichman SA, Stone A, Miller MW (2016) Accelerated DNA methylation age: Associations with PTSD and neural integrity. *Psychoneuroendocrinology* 63: 155-162

Yang G, Vilamot B, Passamar M, Sadeg N, Belhadj-Tahar H (2015) Pilot Prospective Study on BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) as a Predictive Biomarker of the Occurrence of PTSD (Post Traumatic Stress Disorder). *J US China Med Sci* 12: 12-19

Yehuda R (2005) Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handb Exp Pharmacol* 169: 371-403

Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, Rein T, Schmeidler J, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Buxbaum JD (2009) Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry* 66: 708-711

Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE (2015) Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1: 15057

- Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH, Levensgood RA, Gerber DK, Schmeidler J, Yang RK (1998) Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 44: 56-63
- Yehuda R, Southwick SM, Giller EL (1992) Exposure to atrocities and severity of chronic posttraumatic stress disorder in Vietnam combat veterans. *Am J Psychiatry* 149: 333-336
- Yubero-Lahoz S, Robledo P, Farre M, de la Torre R (2013) Platelet SERT as a Peripheral Biomarker of Serotonergic Neurotransmission in the Central Nervous System. *Curr Med Chem* 20: 1382-1396
- Zalta AK (2015) Psychological Mechanisms of Effective Cognitive–Behavioral Treatments for PTSD. *Curr Psychiatry Rep* 17: 560
- Zhang L, Hu XZ, Li X, Chen Z, Bedanek DM, Fullerton CS, Wynn G, Biomarker team, Ursano RJ (2020) Potential chemokine biomarkers associated with PTSD onset, risk and resilience as well as stress responses in US military service members. *Transl Psychiatry* 10: 31
- Zhang L, Li H, Benedek D, Li X, Ursano R (2009) A strategy for the development of biomarker tests for PTSD. *Med Hypotheses* 73: 404-409
- Zhao M, Yang J, Wang W, Ma J, Zhang J, Zhao X, Qiu X, Yang X, Qiao Z, Song X, Wang L, Jiang S, Zhao E, Yang Y (2017) Meta-analysis of the interaction between serotonin transporter promoter variant, stress, and posttraumatic stress disorder. *Sci Rep* 7: 16532
- Zhuang X, Xu H, Fang Z, Xu C, Xue C, Hong X (2018) Platelet serotonin and serotonin transporter as peripheral surrogates in depression and anxiety patients. *Eur J Pharmacol* 834: 213-220
- Zlotnick C, Johnson J, Najavits LM (1999) Randomized controlled pilot study of cognitive-behavioral therapy in a sample of incarcerated women with substance use disorder and PTSD. *Behav Ther* 40: 325-336
- Zureick JL, Meltzer HY (1988) Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: A review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 24: 63-78

8. SAŽETAK

8. SAŽETAK

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je stresom i traumom izazvani poremećaj koji se javlja kod određenih ali ne i svih osoba koje su bile izložene traumatskom događaju. Uz doživljaj traume, etiologija PTSP-a uključuje kompleksne biološke, psihološke i socijalne interakcije. Međutim, za sada još ne postoje validirani i karakteristični biomarkeri PTSP-a, i dijagnoza poremećaja se temelji na opisu i prisustvu simptoma koji su navedeni u DSM /MKB kriterijima i različitim psihijatrijskim ljestvicama i upitnicima. Biološka podloga PTSP-a uključuje promijenjen odgovor na stres te poremećeno funkcioniranje neurotransmitora serotonina (5-HT) i dopamina. Trombociti se koriste kao model psihijatrijskih poremećaja jer sadrže neke elemente 5-HT sustava (među njima monoaminooksidazu tipa B (MAO-B) i 5-HT) koji su identični onima u središnjim 5-HT sinaptosomima.

U ovoj je studiji istražena povezanost perifernih trombocitnih biomarkera, aktivnost trombocitne MAO-B i koncentracije trombocitnog 5-HT, s PTSP-om ili s kliničkim simptomima u PTSP-u. Studija je uključila 1053 muškaraca: veterana sa ili bez PTSP-a te kontrolnih ispitanika. Istražena je aktivnost MAO-B i koncentracija 5-HT u trombocitima spektrofluorometrijskom metodom u svih ispitanika, podijeljenih prema pušenju cigareta na pušače i nepušače. Veterani su također dodatno podijeljeni na ispitanika s blagim, umjerenim i težim oblikom PTSP-a određenim kliničkom skalom za PTSP (CAPS). Također su bili podijeljeni i prema tome jesu li razvili jače ili slabije izražene psihotične, agresivne, depresivne i pozitivne simptome, mjerene ljestvicom Pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS).

Rezultati su utvrdili povišenu aktivnost MAO-B u trombocitima veterana s PTSP-om prema vrijednostima u ratnim veteranima koji nisu razvili PTSP i sniženu aktivnost MAO-B u svim ispitanicima pušačima prema nepušačima. Aktivnost trombocitne MAO-B bila je povišena kod pušača i nepušača s PTSP-om koji su razvili najteži oblik PTSP-a, određen ljestvicom CAPS, prema ispitanicima s PTSP-om koji su imali blagi ili umjereni oblik PTSP-a. Međutim, veterani s PTSP-om koji su imali jače izražene pozitivne, psihotične i depresivne simptome, mjerene brojem bodova na podljestvicama PANSS, imali su značajno sniženu aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike bez izraženih pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma i to se ponovilo i kod pušača i kod nepušača. Snižena aktivnost MAO-B je pronađena u veterana pušača s PTSP-om sa izraženim simptomima na pojedinim PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6, G10, G11 i G14 prema ispitanicima koji nisu imali izražene simptome, te u veterana nepušača koji su imali izražene simptome mjerene pojedinim PANSS česticama P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6 i G11 prema nepušačima koji nisu imali izražene te simptome. Ti su rezultati uputili da se aktivnost trombocitne MAO-B može koristiti kao biomarker PTSP-a i težine traumatskih, pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma u PTSP-u. Ova je studija potvrdila na velikom broju ispitanika sparenih po spolu i pušenju da koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije

povezana s dijagnozom PTSP-a, ili sa traumatskim, pozitivnim, depresivnim i psihotičnim simptomima u PTSP-u. Kod nepušača s PTSP-om utvrđena je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s izraženim simptomima na čestici P6 ljestvice PANSS (sumnjičavost/ proganjanje) u odnosu na ispitanike koji nisu razvili sumnjičavost/ proganjanje no taj nalaz nije potvrđen u pušača. Ti rezultati upućuju da koncentracija trombocitnog 5-HT nije povezana s PTSP-om ili težinom traumatskih, pozitivnih, psihotičnih i depresivnih simptoma u PTSP-u.

Studija je potvrdila hipotezu o promijenjenoj aktivnosti trombocitne MAO-B u PTSP-u i traumatskim, psihotičnim, pozitivnim i depresivnim simptomima. Nije pronađena povezanost trombocitnog 5-HT i/ili PTSP-a i njegovih simptoma.

Istraživanje nudi trombocitnu MAO-B kao lako dostupni biomarker PTSP-a i težine različitih kliničkih simptoma koji prate PTSP.

9. SUMMARY

9. SUMMARY

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a trauma and stress-related disorder that develops in some but not all individuals exposed to a traumatic event. Besides traumatic experience, the etiology of PTSD involves complex biological, psychological and social interactions. However, at present there are no validated and characteristic biomarkers of PTSD, and PTSD diagnosis is based on the description and presence of the symptoms listed in DSM / ICD criteria and different psychiatric scales and questionnaires. Biological underpinning of PTSD includes altered stress response and disturbed function of the neurotransmitters serotonin (5-HT) and dopamine. Platelets are used as a model of psychiatric disorders since they contain some elements of the 5-HT system (within monoamine oxidase type B (MAO-B) and 5-HT) that are identical to those in the central 5-HT synaptosomes.

This study evaluated the association between peripheral platelet biomarkers, platelet MAO-B activity and platelet 5-HT concentration, with PTSD or with clinical symptoms in PTSD. The study included 1053 males: veterans with or without PTSD and control subjects. Platelet MAO-B activity and platelet 5-HT concentration was determined with the spectrophotofluorimetric method in all subjects, subdivided according to the cigarette smoking into smokers and non-smokers. Veterans were additionally subdivided into subjects with mild, moderate and severe PTSD, assessed with the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS). They were also subdivided into those with more severe or less severe psychotic, aggressive, depressive and positive symptoms, evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results have detected higher platelet MAO-B activity in veterans with PTSD compared to values in veterans without PTSD, and lower platelet MAO-B activity in all smokers vs. non-smokers. Platelet MAO-B activity was increased in smokers and non-smokers with PTSD who developed severe PTSD (assessed using the CAPS scores) compared to veterans with PTSD with mild or moderate PTSD. However, veterans with PTSD with more pronounced positive, psychotic and depressive symptoms, evaluated using the PANSS scores, had significantly lower platelet MAO-B activity than veterans without pronounced positive, psychotic and depressive symptoms, and this was replicated in smokers and non-smokers. Decreased platelet MAO-B activity was found in veterans, smokers with PTSD, with more severe symptoms listed on the individual PANSS items P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6, G10, G11 and G14 vs. veterans who did not develop these symptoms, and in veterans, non-smokers with more severe symptoms assessed using the individual PANSS items P1, P2, P3, P4, G2, G4, G6 and G11 vs non-smokers without these symptoms. These results suggested that platelet MAO-B activity might be used as a biomarker of PTSD and severity of traumatic, positive, psychotic and depressive symptoms in PTSD.

This study confirmed on a large number of subjects matched for sex and smoking that platelet 5-HT concentration is not associated with diagnosis of PTSD, or with traumatic, positive, psychotic and depressive symptoms in PTSD. In non-smokers with PTSD, increased platelet 5-HT concentration was detected in veterans with more severe symptoms listed on the PANSS item P6 (suspiciousness/persecution) compared to veterans who did not develop suspiciousness/persecution, but this result was not confirmed in smokers. These results suggest that platelet 5-HT concentration is not associated with PTSD, or with severity of traumatic, positive, psychotic and depressive symptoms in PTSD.

The study confirmed the hypothesis about the altered platelet MAO-B activity in PTSD and in traumatic, positive, psychotic and depressive symptoms. No association between platelet 5-HT concentration and/or PTSD or its symptoms.

This research offers platelet MAO-B as an easy-available biomarker of PTSD and of the severity of different symptoms that follow PTSD.

10. PRILOZI

10. PRILOZI

10.1. POPIS KRATICA I OZNAKA

5-HT	Hidroksitriptamin (serotonin)
ACD	Acid-citrat dekstroza
ACTH	Adrenokortikotropni hormon
BDH	dopamin beta hidroksilaza
BDNF	Moždani neurotropni čimbenik
BSA	Goveđi serumski albumin
CAPS	Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj
COMT	Katehol-O-metil transferaza
CRH	Hormon koji oslobađa kortikotropin; engl. corticotropin releasing hormone
CSF	Cerebrospinalna tekućina; engl. cerebrospinal fluid
CTZ	Kemoreceptorna triger zona
DA	Dopamin
DSM 5	Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peta revizija
DSM IV	Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrta revizija
FDA	Uprava za hranu i lijekove
GABA	Gamaaminomaslačna kiselina
GI	Gastrointestinalni trakt
GWAS	Cjelogenomska Studija povezanosti (eng. genome wide association studies)
HHN	Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
IMAO	Inhibitori monoaminooksidaze
MAO	Monoaminooksidaza
MAO-A	Monoaminooksidaza tipa A
MAO-B	Monoaminooksidaza tipa B
MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija
NA	Noradrenalin
NIMH	Nacionalni institut za mentalno zdravlje
NMDA	Ionotropni N-metil D-aspartatni receptor
NO	Dušični dioksid
NPY	Neuropeptid Y
PANSS	Skala pozitivnih i negativnih sindroma
PTSP	Posttraumatski stresni poremećaj

SERT	Serotoninski transporter
SIPPS	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SNP	Jednostavna zamjena baza (engl. single nucleotide polymorphism)
SCID	Strukturirani klinički intervju
SŽS	Središnji živčani sustav
TCA	Triciklički antidepresivi
T ₃	Trijodtironin
T ₄	Tiroksin
TSH	Tireotropin

10.2. POPIS SLIKA

Slika 1. Shematski prikaz preklapanja učinaka noradrenalina, serotonina i dopamina te simptoma i funkcija koje oni nadziru a koji su promijenjeni u PTSP-u.....	22
Slika 2. Čimbenici odgovorni za razvoj PTSP-a	29
Slika 3. Neuron i trombocit: slične sastavnice 5-HT sustava (neuron lijevo, trombocit desno).....	32
Slika 4. Podljestvice PANSS i njihovi simptomi	45
Slika 5. Izolacija trombocita.....	46
Slika 6. Postupak određivanja proteina.....	49
Slika 7. Aktivnost trombocitne MAO-B kod pušača podijeljenih prema dijagnozi.....	54
Slika 8. Aktivnost trombocitne MAO-B kod nepušača podijeljenih prema dijagnozi.....	54
Slika 9. Aktivnost trombocitne MAO-B kod pušača oboljelih od PTSP-a i podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS.....	55
Slika 10. Aktivnost trombocitne MAO-B kod nepušača oboljelih od PTSP-a i podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS.....	56
Slika 11. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti pozitivnih simptoma procijenjenih PANSS podljestvicom za pozitivne simptome	58
Slika 12. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma agitacije procijenjenih PANSS podljestvicom za agitaciju	58
Slika 13. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti psihotičkih simptoma procijenjenih PANSS podljestvicom za psihotičke simptome	59
Slika 14. Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma depresije procijenjenih PANSS podljestvicom za depresivne simptome.....	59
Slika 15. Koncentracija trombocitnog serotonina kod pušača podijeljenih prema dijagnozi	63

Slika 16. Koncentracija trombocitnog serotonina kod nepušača podijeljenih prema dijagnozi	64
Slika 17. Koncentracija trombocitnog serotonina kod pušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS	65
Slika 18. Koncentracija trombocitnog serotonina kod nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema težini simptoma procijenjenih ljestvicom CAPS.....	65
Slika 19. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti pozitivnih simptoma procijenjenih podljestvicom PANSSpos	67
Slika 20. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma agitacije procijenjenih podljestvicom PANSSexc	68
Slika 21. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti psihotičkih simptoma procijenjenih podljestvicom PANSSpsy	68
Slika 22. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od PTSP-a podijeljenih prema pušenju i prisutnosti simptoma depresije procijenjenih podljestvicom PANSSdep.	69

10.3. POPIS TABLICA

Tablica 1. Uobičajeni simptomi koji se javljaju u PTSP-u.....	5
Tablica 2. Nefarmakološke strategije za liječenje PTSP-a	6
Tablica 3. Farmakološka terapija PTSP-a	10
Tablica 4. Plan zdravstvene njege kod PTSP-a	12
Tablica 5. Promjene sustava u PTSP-u.....	16
Tablica 6. Promjene neuroendokrinih i neurotransitorskih sustava u PTSP-u	24
Tablica 7. Promjene aminokiselinskih neurotransmitora i neuropeptida u PTSP-u	27
Tablica 8. Neuroanatomske promjene u PTSP-u	28
Tablica 9. Serotonergički receptori	35
Tablica 10. Raspodjela dobi u ispitivanim skupinama. Dob ispitanika prikazana je kao medijan (Q1-Q3)	52
Tablica 11. Bodovi ostvareni na ljestvici CAPS kod ispitanika oboljelih od PTSP-a	52
Tablica 12. Podjela ispitanika oboljelih od PTSP-a prema broju ostvarenih bodova na podljestvicama PANSS.	53
Tablica 13. Spearmanova korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod pušača oboljelih od PTSP-a.....	56
Tablica 14. Spearmanova korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod nepušača oboljelih od PTSP-a.....	57
Tablica 15. Aktivnost trombocitne MAO-B kod pušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS.....	60

Tablica 16. Aktivnost trombocitne MAO-B kod nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS.....	61
Tablica 17. Spearmanova korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod pušača oboljelih od PTSP-a.....	66
Tablica 18. Spearmanova korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova ostvarenih na podljestvicama PANSS kod nepušača oboljelih od PTSP-a.....	66
Tablica 19. Koncentracija trombocitnog serotonina kod pušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS	69
Tablica 20. Koncentracija trombocitnog serotonina kod nepušača oboljelih od PTSP-a podijeljenih obzirom na prisustvo simptoma prema pojedinim česticama ljestvice PANSS	71

10.4. DODATNA TABLICA

Ocjenska ljestvica – positive and negative syndrome scale (PANSS) pozitivna i negativna sidromska ljestvica

Autori: Stanley R. Kay, dr. sc., Lewis A. Opler, liječnik, dr. sc., Abraham Fiszbein, liječnik

Prijevod: prof.dr.sc. Dragica Kozarić-Kovačić, prof.dr.sc. Nela Pivac

OCJENSKI KRITERIJI

POZITIVNA LJESTVICA (P)

P1. Sumanutosti. Vjerovanja koja su neosnovana, nerealistična i idiosinkrazijska. Osnova za ocjenu: sadržaj misli iskazanih u intervjuu i njihov utjecaj na socijalne odnose i ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriteriji
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prisutnost jedne ili dvije sumanutosti, koje su neodređene, nejasne i koje se ne održavaju uporno. Sumanutosti ne interferiraju s mišljenjem, socijalnim odnosima ili ponašanjem.
4	Umjereno	Prisutnost ili kaleidoskopskog niza slabo oblikovanih, nestabilnih sumanutosti, ili nekoliko dobro oblikovanih sumanutosti koje povremeno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.

5	Umjereno jako	Prisutnost brojnih dobro oblikovanih sumanutosti koje se uporno održavaju i povremeno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
6	Jako	Prisutnost stabilnog niza sumanutosti koje su jasne, eventualno sistematizirane, uporno se održavaju i jasno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
7	Ekstremno	Prisutnost stabilnog niza sumanutosti koje su ili u velikoj mjeri sistematizirane, ili jako brojne, i koje dominiraju u većini područja bolesnikovog života. Ovo često rezultira neprimjerenim i neodgovornim djelovanjem koje može čak i ugroziti sigurnost bolesnika ili drugih osoba.

P2. Konceptualna dezorganizacija. Dezorganiziran proces mišljenja karakteriziran prekidima u mišljenju usmjerenim prema cilju navođenja, tj. opširnost, tangencijalnost, gubitak asocijacija, pogrešno zaključivanje, značajna nelogičnost, ili blok misli. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi vidljivi tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Mišljenje je opsežno, tangencijalno ili nelogično. Postoje određene poteškoće u usmjeravanju misli k cilju i pod pritiskom može doći do slabljenja asocijacija.
4	Umjereno	Sposoban je usmjeriti misli kada su komunikacije kratke i strukturirane, ali se asocijacije gube ili postaju nevažne kada se treba suočiti sa složenijim komunikacijama ili kada je pod minimalnim pritiskom.
5	Umjereno jako	Općenito ima poteškoća s organiziranjem misli što se pokazuje čestim zastranjenjima, prekidanjem ili gubitkom asocijacija čak i kada nije pod pritiskom.
6	Jako	Mišljenje je ozbiljno narušeno i bez unutrašnje konzistencije, što rezultira značajnim zastranjenjima i prekidom procesa mišljenja, što se događa gotovo stalno.
7	Ekstremno	Misli su isprekidane do točke nepovezanosti. Postoji jasan gubitak asocijacija što rezultira potpunim prekidom u komuniciranju, tj. "salata od riječi" ili mutizam.

P3. Halucinatorno ponašanje. Verbalni iskazi ili ponašanje koji ukazuju na opažanja koja nisu nastala pod vanjskim podražajem. Mogu se pojaviti u slušnom, vidnom, njušnom ili tjelesnom području. Osnova za ocjenu: verbalni iskaz i tjelesne manifestacije u toku intervjua kao i podaci o ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Jedna ili dvije jasno oblikovane, ali ne česte halucinacije ili pak brojna neodređena abnormalna opažanja koja ne rezultiraju u iskrivljavanju mišljenja i ponašanja.
4	Umjereno	Halucinacije se pojavljuju često, ali ne stalno i bolesnikovo mišljenje i ponašanje su samo minimalno narušeni.
5	Umjereno jako	Halucinacije su učestale, mogu uključivati više nego jedno osjetno područje i imaju tendenciju da iskrivljuju mišljenje i/ili poremete ponašanje. Bolesnik može imati sumanutu interpretaciju ovih iskustava i može na njih emocionalno reagirati, kao i povremeno verbalno.
6	Jako	Halucinacije su prisutne gotovo stalno uzrokujući značajno narušavanje mišljenja i ponašanja. Bolesnik doživljava opažanja stvarnima i njegovo funkcioniranje je otežano čestim emocionalnim i verbalnim odgovorima na njih.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo potpuno preokupiran halucinacijama, koje doslovno dominiraju mišljenjem i ponašanjem. Halucinacije omogućavaju krute sumanute interpretacije i provociraju verbalne odgovore i ponašanja uključujući poslušnost u odnosu na imperativne halucinacije.

P4. Uzbuđenje. Hiperaktivnost koja se očituje kao ubrzano motoričko ponašanje, pojačana pobudljivost na podražaje, pojačana budnost ili neumjerena labilnost raspoloženja. Osnova za ocjenu: manifestacije ponašanja tijekom intervjua kao i podaci o ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.

3	Blago	Sklonost da bude umjereno uznemiren, pojačano budan, ili blago pobuđen tijekom intervjua, ali bez jasnih epizoda uzbuđenosti ili značajne labilnosti raspoloženja. Govor može biti blago pod pritiskom.
4	Umjereno	Uznemirenost ili pobuđenost je jasno izražena tijekom intervjua, djeluje na govor i opću pokretljivost, ili se povremeno javljaju epizodični napadi uznemirenosti
5	Umjereno jako	Uočava se značajna hiperaktivnost ili česte provale motornih aktivnosti, koje bolesniku otežavaju mirno sjedenje dulje od nekoliko minuta u bilo koje vrijeme.
6	Jako	Značajna uzbuđenost dominira tijekom intervjua, ograničava pažnju, i do određene mjere utječe na osobne funkcije kao što su uzimanje hrane i spavanje.
7	Ekstremno	Značajna uzbuđenost ozbiljno utječe na uzimanje hrane i spavanje i stvarno onemogućava interpersonalne interakcije. Ubrzanje govora i motoričkih aktivnosti može rezultirati u nekoherentnosti i iscrpljenosti.

P5. Grandioznost. Pretjerana umišljenost i nerealna vjerovanja o superiornosti, uključujući sumanutosti o neuobičajenim vještinama, bogatstvu, znanju, slavi, moći i moralnoj pravičnosti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Određena ekspanzivnost i hvalisavost su evidentni, ali bez očiglednih grandioznih sumanutosti.
4	Umjereno	Osjeća izrazitu i nerealnu superiornost u odnosu na druge. Mogu biti prisutne slabo oblikovane sumanutosti o specijalnom statusu ili sposobnostima, ali bolesnik se ne ponaša u skladu s njima.
5	Umjereno Jako	Izražene su očigledne sumanutosti koje se odnose na osobite sposobnosti, status ili moć i utječu na stavove, ali ne i na ponašanje.
6	Jako	Izražene su očigledne sumanutosti o osobitoj superiornosti uključujući više od jednog parametra (bogatstvo, znanje, slava, itd.) i značajno utječu na interakcije i bolesnik se može ponašati u skladu s njima.

7	Ekstremno	Razmišljanjem, interakcijama i ophođenjem dominiraju višestruke sumanutosti o nevjerojatnim sposobnostima, bogatstvu, znanju, slavi, moći i/ili moralnom ugledu, koje mogu poprimiti bizarnu kvalitetu.
---	-----------	---

P6. Sumnjičavost/Proganjanje. Nerealne ili pretjerane ideje o proganjanju koje se odražavaju u oprezu, nepovjerljivom ponašanju, sumnjičavoj i pojačanoj budnosti, ili otvorene sumanutosti da ga drugi namjeravaju povrijediti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje oprezan ili čak otvoreno nepovjerljiv stav, ali su mu misli, interakcije i ponašanje minimalno pogođeni.
4	Umjereno	Nepovjerljivost je jasno vidljiva i nameće se kroz intervju i/ili ponašanje, ali nema dokaza o sumanutostima proganjanja. Alternativno može postojati indicacija za slabo oblikovane sumanutosti proganjanja, ali one izgleda ne utječu na bolesnikov stav ili interpersonalne odnose.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje značajnu nepovjerljivost koja vodi do velikog narušavanja interpersonalnih odnosa, ili ima jasne sumanutosti proganjanja koje imaju ograničen utjecaj na interpersonalne odnose i ponašanje.
6	Jako	Jasno prožimajući sumanutosti proganjanja koje mogu biti sistematizirane i značajno utječu na interpersonalne odnose.
7	Ekstremno	Mreža sistematiziranih sumanutosti proganjanja koje dominiraju u bolesnikovom mišljenju, socijalnim odnosima i ponašanju.

P7. Neprijateljstvo. Verbalna i neverbalna izražavanja bijesa i ljutnje uključujući sarkazam, pasivno agresivno ponašanje, verbalno zlostavljanje i vrijeđanje. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zamijećeno tijekom intervjua i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Indirektno ili suzdržano očitovanje bijesa, kao su što su sarkazam, neuvažavanje, izraženo neprijateljstvo i povremena iritabilnost.

4	Umjereno	Očituje izrazito neprijateljski stav, pokazujući učestalu iritabilnost i direktnu ekspresiju bijesa i ljutnje.
5	Umjereno jako	Bolesnik je veoma iritabilan i povremeno verbalno zlostavlja ili prijeti.
6	Jako	Nesuradnja i verbalno zlostavljanje ili prijetnje uočljivo utječu na intervju i ozbiljno djeluju na socijalne odnose. Bolesnik može biti nasilan i destruktivan, ali ne napada fizički druge osobe.
7	Ekstremno	Upadljiv bijes rezultira u ekstremnoj nesuradnji, isključujući druge interakcije ili epizodama fizičkog nasilja prema drugima.

NEGATIVNA LJESTVICE (N)

N1. Zatupljen afekt. Smanjen emocionalni odgovor, karakteriziran smanjenjem mimike lica, modulacije osjećaja i komunikacijskih gesta. Osnova za ocjenu: opažanje fizičkih manifestacija afektivnog tona i emocionalne reakcije tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Promjene u mimici lica i komunikacijskim gestama izgledaju pompozne, usiljene, neprirodne ili oskudne u modulaciji.
4	Umjereno	Smanjeni opseg mimike lica i malo izražajnih gesta koje rezultiraju priglupim izgledom.
5	Umjereno jako	Afekt je generalno "tup", samo s nekoliko povremenih promjena u mimici lica i pomanjkanje komunikacijskih gesta.
6	Jako	Uočljiva zaravnjenost i nedostatak emocija pojavljuju se u najvećem dijelu vremena. Mogu postojati nemodulirani ekstremi afektivnog pražnjenja kao što su: uzbuđenje, bijes, ili neodgovarajući nekontrolirani smijeh.
7	Ekstremno	Gotovo su odsutne promjene u mimici lica i pojava komunikacijskih gesta. Bolesnik izgleda da kontinuirano pokazuje oskudan ili "drveni" izraz.

N2. Emocionalno povlačenje. Nedostatak interesa za sudjelovanjem i afektivnim odnosom prema životnim zbivanjima. Osnova za ocjenu: podaci o funkcioniranju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Obično mu nedostaje inicijative i povremeno može pokazivati manjkav interes za zbivanja u okolini.
4	Umjereno	Bolesnik je općenito emocionalno distanciran od okoline i njenih izazova, ali se uz poticaj može uključiti.
5	Umjereno jako	Bolesnik je jasno emocionalno odvojen od osoba i zbivanja u okolini, odbijajući sve napore za uključivanjem. Bolesnik izgleda udaljen, poslušan i besciljan, ali može biti uključen barem na tren u komunikaciju i okrenut osobnim potrebama, ponekad uz pomoć.
6	Jako	Znatan nedostatak interesa i emocionalnog angažiranja koje rezultira ograničenom konverzacijom s drugima i čestim zapostavljanjem osobnih funkcija, za koje je bolesniku neophodan nadzor.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo potpuno povučen, nekomunikativan, i nemaran za osobne potrebe kao rezultat dubokog nedostatka interesa i emocionalnog vezivanja.

N3. Siromaštvo odnosa. Nedostatak interpersonalne empatije, otvorenosti u konverzaciji ili smisla za prisnost, interesa, ili sudjelovanja s osobom koja ga intervjuira. Ovo je vidljivo u interperosnalnoj udaljenosti i smanjenoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Konverzacija je okarakterizirana usiljenim, nategnutim i neprirodnim tonom. Može se pojaviti nedostatak emocionalne dubine ili težnja da se ostane na neosobnom, intelektualnom planu.
4	Umjereno	Bolesnik je tipično rezerviran, sa sasvim očitom interpersonalnom distancom. Bolesnik može odgovarati na pitanja mehanički, pokazivati da se dosađuje ili izražavati nezainteresiranost.
5	Umjereno jako	Neuključivanje je očito i jasno ometa produktivnost intervjua. Bolesnik može težiti izbjegavanju kontakta očima ili licem.

6	Jako	Bolesnik je veoma ravnodušan, sa značajnom interpersonalnom distancom. Odgovori su površni i ima malo neverbalnih dokaza o sudjelovanju. Kontakti očima i licem se često izbjegavaju.
7	Ekstremno	Bolesnik je potpuno neangažiran u razgovoru s osobom koja ga intervjuira. Čini se da je bolesnik potpuno indiferentan i dosljedno izbjegava verbalne i neverbalne interakcije tijekom intervjua.

N4. Pasivno/apatično socijalno povlačenje. Smanjen interes i inicijativa u socijalnim interakcijama uslijed pasivnosti, apatije, anergije ili bezvoljnosti. Ovo vodi smanjenim interpersonalnim sudjelovanjima i zanemarivanju aktivnosti svakodnevnog življenja. Osnova za ocjenu: podaci o socijalnom ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje povremen interes u socijalnim zbivanjima, ali s oskudnom inicijativom. Obično se uključuje s drugima samo kad mu oni pristupe.
4	Umjereno	Pasivno pristaje na većinu socijalnih aktivnosti, ali na nezainteresiran ili mehanički način. Naginje se stopiti s pozadinom.
5	Umjereno jako	Pasivno sudjeluje samo u malom broju aktivnosti i gotovo ne pokazuje interes ili inicijativu. Općenito provodi malo vremena s drugima.
6	Jako	Naginje biti apatičan i izoliran, rijetko sudjeluje u socijalnim aktivnostima i povremeno zapostavlja osobne potrebe. Ima vrlo malo spontanih socijalnih kontakta.
7	Ekstremno	Duboko apatičan, socijalno izoliran i osobno se zanemaruje.

N5. Teškoće u apstraktnom mišljenju. Smanjena upotreba apstraktno-simboličnog načina mišljenja, što se očituje teškoćama u klasificiranju, oblikovanju generalizacija, i u prevladavanju konkretnog i egocentričnog mišljenja pri rješavanju problemskih zadataka. Osnova za ocjenu: odgovori na pitanja o sličnostima i o interpretaciji poslovice, te upotreba konkretnog nasuprot apstraktnog načina mišljenja tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.

2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sklon je dati doslovne ili personalizirane interpretacije na teže poslovice i može imati određene probleme s konceptima koji su prilično apstraktni ili nejasno povezani.
4	Umjereno	Često koristi konkretan način mišljenja. Ima poteškoća s većinom poslovice i nekim kategorijama. Sklon je biti zbunjen funkcionalnim aspektima i istaknutim karakteristikama.
5	Umjereno jako	Primarno postupa po konkretnom načinu, pokazujući poteškoće s većinom poslovice i mnogim kategorijama.
6	Jako	Nesposoban da uhvati apstraktno značenje bilo koje poslovice ili figurativnih izraza i može formulirati klasifikacije samo za najjednostavnije primjere sličnosti. Mišljenje je ili prazno ili zatvoreno u funkcionalnim aspektima, istaknutim karakteristikama i idiosinkrazijskim interpretacijama.
7	Ekstremno	Može upotrijebiti samo konkretne načine mišljenja. Ne pokazuje nikakvo razumijevanje poslovice, zajedničkih metafora ili poredba i jednostavnih kategorija. Čak i istaknuti i funkcionalni atributi ne služe kao baza za klasifikaciju. Ova procjena može se primijeniti na one koji ne mogu uspostaviti čak ni minimalnu interakciju s ispitivačem, uslijed značajnog kognitivnog oštećenja.

N6. Nedostatak spontanosti i nesmetanog tijeka konverzacije. Smanjenje normalnog tijeka komunikacije povezano s apatijom, bezvoljnošću, defanzivnošću i kognitivnim manjkom.

Ovo se manifestira smanjenom tečnošću i produktivnošću verbalno-interakcijskih procesa. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	U konverzaciji pokazuje malo inicijative. Bolesnikovi odgovori su kratki i nedotjerani, zahtijevaju direktna i sugestivna pitanja od osobe koja ga intervjua.
4	Umjereno	Konverzaciji nedostaje slobodan tijek i izgleda neujednačeno ili isprekidano. Često su potrebna sugestivna pitanja da bi se iznudili adekvatni odgovori i produljila konverzacija.

5	Umjereno Jako	Bolesnik pokazuje značajan nedostatak spontanosti i otvorenosti, odgovarajući na pitanja samo s jednom ili dvije kratke rečenice.
6	Jako	Bolesnikovi odgovori su ograničeni uglavnom na nekoliko riječi ili kratke fraze da bi namjerno izbjegao ili skratio komunikaciju. (Npr. "Ne znam.", "Ne mogu reći."). Stoga je konverzacija ozbiljno narušena i intervju je visoko neproduktivan.
7	Ekstremno	Verbalni učinak je ograničen, najviše na nekoliko slučajnih izjava što onemogućuje konverzaciju.

N7. Stereotipno mišljenje. Smanjena tečnost, spontanost i fleksibilnost mišljenja što je vidljivo iz rigidnog, ponavljajućeg ili oskudnog sadržaja misli. Osnova za ocjenu: kognitivnoverbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Određena rigidnost vidljiva u ponašanju ili vjerovanjima. Bolesnik može odbiti razmotriti alternativne pozicije ili ima poteškoću u prijelazu s jedne ideje na drugu.
4	Umjereno	Konverzacija se okreće oko ponavljajuće teme, regulirajući u teškom prebacivanju na novu temu.
5	Umjereno Jako	Mišljenje je rigidno i ponavljajuće do točke kad je konverzacija ograničena na samo dvije ili tri dominante teme, unatoč naporu osobe koja ga intervjuira.
6	Jako	Nekontrolirano ponavljanje zahtjeva, izjava, ideja ili pitanja koje jako narušavaju konverzaciju.
7	Ekstremno	U mišljenju, ponašanju i konverzaciji dominira konstantno ponavljanje određenih ideja ili limitiranih fraza, vodeći ka značajnoj rigidnosti, neprikladnosti i ograničenju u bolesnikovoj komunikaciji.

OPĆA PSIROPATOLOŠKA LJESTVICA (G)

G1. Somatske brige. Fizičke pritužbe ili vjerovanja u vezi s bolestima ili nefunkcioniranjem tijela. Ovo se može kretati u granicama od neodređenog osjećaja da je bolestan do jasnih sumanutosti o katastrofalnoj tjelesnoj bolesti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Jasna zabrinutost za zdravlje ili tjelesna pitanja, što se opaža kroz povremena pitanja i željom za razuvjeravanjem.
4	Umjereno	Pritužbe o slabom zdravlju ili tjelesnom nefunkcioniranju, ali bez sumanutih uvjerenja, te pretjerana zabrinutost mogu biti ublaženi uvjeravanjem.
5	Umjereno Jako	Bolesnik izražava brojne ili česte žalbe o tjelesnoj bolesti ili tjelesnom nefunkcioniranju, ili pak bolesnik pokazuje jednu ili dvije jasne sumanutosti uključujući ove teme, ali nije preokupiran njima.
6	Jako	Bolesnik je preokupiran s jednom ili nekoliko jasnih sumanutosti o tjelesnoj bolesti ili organskom nefunkcioniranju, ali afektom nije sasvim udubljen u ove teme i misli mu mogu biti odvrćene od osobe koja ga intervjua uz određeni napor.
7	Ekstremno	Mnogobrojne i učestalo prijavljene tjelesne sumanutosti ili samo nekoliko tjelesnih sumanutosti katastrofične prirode koje potpuno dominiraju bolesnikovim afektom i mišljenjem.

G2. Anksioznost. Subjektivno iskustvo napetosti, brige, bojazni ili nemira, koje se kreće u granicama od prekomjerne brige o sadašnjosti ili budućnosti do osjećaja panike. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj tijekom intervjua i odgovarajuće tjelesne manifestacije.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje određenu brigu, prezabrinutost ili subjektivnu uznemirenost, ali nema izvještaja ili dokaza o tjelesnim posljedicama ili posljedicama u ponašanju.

4	Umjereno	Bolesnik prijavljuje jasne simptome uznemirenosti koji su vidljivi kao blage tjelesne manifestacije, npr., fini tremor ruku i prekomjerno znojenje.
5	Umjereno jako	Bolesnik prijavljuje ozbiljne probleme anksioznosti koja ima značajne tjelesne posljedice i posljedice u ponašanju, kao što su značajna napetost, oskudna koncentracija, palpitacije ili narušen san.
6	Jako	Subjektivno stanje gotovo konstantnog straha udruženog s fobijama, značajan nemir i brojne tjelesne manifestacije.
7	Ekstremno	Bolesnikov život je ozbiljno narušen anksioznošću, koja je prisutna gotovo neprekidno i ponekad dostiže panične razmjere ili se manifestira kao pravi panični napadi.

G3. Osjećaj krivnje. Grižnja savjesti ili samooptuživanje za realna ili umišljena nedjela u prošlosti. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o osjećaju krivnje tijekom intervjua i utjecaj na ponašanje i mišljenje.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Ispitivanjem se može uočiti neodređeni osjećaj krivnje ili samooptuživanje za manji nevažan slučaj, ali bolesnik očigledno nije previše zabrinut.
4	Umjereno	Bolesnik pokazuje vidljivu zabrinutost za svoju odgovornost za realni slučaj u svom životu, ali nije preokupiran time i stav i ponašanje nisu bitno pogođeni.
5	Jako umjereno	Bolesnik pokazuje jak osjećaj krivnje udružen sa samoomaložavanjem ili vjerovanjem da zaslužuje kaznu. Osjećaji krivnje mogu imati sumanutu osnovu, mogu se javiti spontano, mogu biti izvor za preokupaciju i/ili depresivno raspoloženje, i ne mogu se jednostavno ublažiti od strane osobe koja ga intervjuiira.
6	Jako	Silne ideje o krivnji koje poprimaju kvalitetu sumanutosti i vode k stavu beznadnosti ili bezvrijednosti. Bolesnik vjeruje da treba primiti okrutne kazne za nedjela i može čak smatrati svoju sadašnju životnu situaciju kao kaznu.

7	Ekstremno	U bolesnikovom životu dominiraju nestabilne sumanutosti krivnje za koje osjeća da zaslužuju drastičnu kaznu, kao što je doživotni zatvor, tortura ili smrt. Mogu biti pridružene i suicidalne misli ili pripisivanje problema drugih svojim vlastitim nedjelima iz prošlosti.
---	-----------	---

G4. Napetost. Očite fizičke manifestacije straha, anksioznost i agitacije, kao što su ukočenost, tremor, obilno znojenje i uznemirenost. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj koji svjedoči o anksioznosti, i na toj osnovi o ozbiljnosti tjelesnih manifestacija napetosti opažene tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Stav tijela i kretanja pokazuju laganu zabrinutost, kao što su neznatna ukočenost, povremena uznemirenost, promjene položaja ili fini brzi tremor ruku.
4	Umjereno	Jasna napetost vidljiva je kroz razne manifestacije, kao što su uzvrpoljeno ponašanje, očigledni tremor ruku, obilno znojenje ili nervozni manirizmi.
5	Umjereno Jako	Naglašena napetost je evidentna u različitim manifestacijama, kao što su nervozno drhtanje, profuzno znojenje i uznemirenost, ali ponašanje tijekom intervjua nije značajno narušeno.
6	Jako	Naglašena napetost do točke kad su interpersonalni odnosi narušeni. Bolesnik, npr., može biti stalno uzvrpoljen, nesposoban da ostane miran kroz duže razdoblje ili hiperventilira.
7	Ekstremno	Primjetna napetost koja se manifestirana znacima panike i velikim motoričkim ubrzanjem, kao što su brzo nemirno hodanje i nemogućnost zadržavanja u sjedećem položaju dulje od jedne minute, što onemogućava kontinuiranu konverzaciju.

G5. Manirizmi i stav tijela. Nepriradni pokreti ili držanje tijela karakterizirani nezgrapnošću, nepriradnošću, dezorganiziranim ili bizarnim izgledom. Osnova za ocjenu: opažanje tjelesnih manifestacija tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.

3	Blago	Lagana nespretnost u kretanjima ili manja rigidnost u stavu tijela.
4	Umjereno	Kretanja su značajno nespretna ili nezgrapna, ili se neprirodni stav tijela održava kraće vremensko razdoblje.
5	Umjereno jako	Uočavaju se povremeni bizarni rituali ili iskrivljeni stav tijela, ili se jedna abnormalna pozicija održava kroz dulja vremenska razdoblja.
6	Jako	Česta ponavljanja bizarnih rituala, manirizama ili stereotipnih kretnji, ili se iskrivljen stav tijela održava kroz dulja vremenska razdoblja.
7	Ekstremno	Funkcioniranje je ozbiljno narušeno gotovo konstantnim ritualnim, maniriranim ili stereotipnim kretanjima ili jednim neprirodno nepromjenljivim stavom tijela koji se održava većinu vremena.

G6. Depresija. Osjećaji tuge, obeshrabrenosti, bespomoćnosti i pesimizma. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o depresivnom raspoloženju za vrijeme intervjua i njegov uočeni utjecaj na držanje i ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje određenu tugu ili obeshrabrenost samo na upit, ali nema dokaza o depresiji u općem držanju ili ponašanju.
4	Umjereno	Jasni osjećaji tuge ili beznađa, koji mogu biti spontano otkriveni, ali depresivno raspoloženje nema velik utjecaj na ponašanje ili socijalno funkcioniranje, i bolesnika se obično može oraspoložiti.
5	Umjereno Jako	Vidljivo depresivno raspoloženje je udruženo s očiglednom tugom, pesimizmom, gubitkom socijalnog interesa, psihomotornom retardacijom uz određene smetnje apetita i spavanja. Bolesnika se ne može lako oraspoložiti.
6	Jako	Primjetno depresivno raspoloženje je udruženo s kontinuiranim osjećajima jada, povremenim plakanjem, osjećajem beznađa ili bezvrijednosti. Dodatno, postoji velik utjecaj na apetit i/ili spavanje kao i na normalne motorne i socijalne funkcije, sa mogućim znacima samozapuštanja.

7	Ekstremno	Depresivni osjećaji ozbiljno interferiraju s većinom važnih funkcija. Manifestacije uključuju često plakanje, jako izražene tjelesne simptome, oštećenu koncentraciju, psihomotornu retardaciju, pad socijalnih interesa, samozapuštanje, moguće depresivne ili nihilističke sumanutosti, i/ili moguće suicidalne misli ili akcije.
---	-----------	---

G7. Motorna retardacija. Redukcija u motornoj aktivnosti koja je vidljiva u usporavanju ili smanjivanju kretnji i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu tijela. Osnova za ocjenu: manifestacije tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Slabo, ali primjetno smanjenje brzine kretnji i govora. Bolesnik može biti nešto manje produktivan u konverzaciji i gestama.
4	Umjereno	Bolesnik je jasno spor u kretnjama, govor može biti okarakteriziran oskudnom produktivnošću, uključujući dugu latenciju odgovora, produžene pauze ili usporenje brzine hoda.
5	Umjereno Jako	Primjetna redukcija u motornoj aktivnosti čini komunikaciju visoko neproduktivnom ili ograničava funkcioniranje u socijalnim ili profesionalnim situacijama. Bolesnik se obično može zateći u sjedećem ili ležećem položaju.
6	Jako	Kretnje su ekstremno usporene, rezultirajući u minimalnim aktivnostima i govoru. Konkretno, provodi dan u beskorisnom sjedenju ili ležanju.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo u potpunosti nepokretan i gotovo ne odgovara na vanjske podražaje.

G8. Nesuradljivost. Aktivno odbijanje da se pokori volji njemu značajnih osoba, uključujući osobu koja ga intervjuira, osoblje bolnice ili obitelj, što može biti udruženo s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zapaženo tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.

3	Blago	Pridržava se obrasca ozlojeđenosti, nestrpljivosti ili sarkazma. Može neuvredljivo prigovoriti osjetljivom ispitivanju tijekom intervjua.
4	Umjereno	Povremena potpuna odbijanja da se pokori normalnim socijalnim zahtjevima kao što su pospremanje svog kreveta, sudjelovanje u planiranim programima, itd. Bolesnik može pokazati neprijateljstvo, obrambeni stav, ili negativno ophođenje, ali obično se može djelovati na njega.
5	Umjereno Jako	Bolesnik je često nesuradljiv na zahtjeve svoje okoline i može biti okarakteriziran od drugih kao "izopćenik" ili kao čovjek koji ima "problem s ponašanjem". Nesuradnja se ogleda u očiglednim obrambenim stavovima ili iritabilnošću prema osobi koja ga intervjuiira, te mogućom nespremnosti za odgovaranje na mnoga pitanja.
6	Jako	Bolesnik je izraženo nesuradljiv, negativističan, moguće i ratoboran. Odbija se pokoriti većini socijalnih zahtjeva i može biti nespreman da započne ili završi cijeli intervjua.
7	Ekstremno	Aktivni otpor koji ozbiljno utječe gotovo na sva bitnija područja funkcioniranja. Bolesnik može odbiti bilo kakve socijalne radnje, njegovanje osobne higijene, razgovor sa članovima obitelji, i barem kratko sudjelovanje u intervjua.

G9. Neobičan sadržaj misli. Mišljenje je okarakterizirano neobičnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, počevši od izoliranih ili atipičnih do onih koje su iskrivljene, nelogične i očigledno apsurdne. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sadržaj misli je malo neobičan ili idiosinkrazijski, ili su uobičajene misli formulirane u jednom neobičnom kontekstu.
4	Umjereno	Ideje su često iskrivljene i povremeno se čine bizarnima.
5	Umjereno Jako	Bolesnik pokazuje puno čudnih i fantastičnih misli (npr., da je usvojeni kraljev sin, da je bjegunac od smrtne kazne i sl.) ili one koje su očigledno apsurdne (npr., da ima stotinjak djece, da prima radio poruke iz nekog drugog svemira kroz zubnu plombu i sl.).
6	Jako	Bolesnik izražava mnoge nelogične ili apsurdne ideje ili ideje koje imaju osobito bizarni karakter (npr., da ima tri glave, da je posjetilac s neke druge planete i sl.).
7	Ekstremno	Mišljenje obiluje apsurdima, bizarnostima ili grotesknim idejama.

G10. Dezorijentacija. Nedostatak svijesti o svom odnosu prema okolini, uključujući osobe, mjesta i vrijeme što se može javiti uslijed konfuzije ili povlačenja. Osnova za ocjenu: odgovori na pitanja o orijentaciji u intervjuu.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Opća orijentacija je adekvatna, ali ima određenih poteškoća s pojedinostima. Na primjer, bolesnik zna svoju lokaciju, ali ne zna adresu ulice; zna imena bolničkog osoblja, ali ne i njihove funkcije; zna mjesec, ali miješa dan u tjednu sa susjednim danom; ili pogriješi datum za više od dva dana. Može postojati sužavanje interesa, što je uočeno od strane obitelji, s neposrednom, ali ne i širom okolinom, kao što je nemogućnost da se identificira osoblje, ali ne i župan, guverner ili predsjednik.
4	Umjereno	Samo je djelomično uspješan u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Na primjer, bolesnik zna da je u bolnici, ali ne zna ime bolnice; zna ime svog grada, ali ne i dio grada ili četvrt; zna ime svog terapeuta, ali ne i puno drugih direktno uključenih zdravstvenih radnika; zna godinu i godišnje doba, ali nije siguran koji je mjesec.
5	Umjereno Jako	Značajan neuspjeh u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Bolesnik ima samo nejasan dojam gdje se nalazi i ne poznaje većinu ljudi u svojoj okolini. Može identificirati točno ili približno godinu, ali ne zna tekući mjesec, dan u tjednu, ili čak i godišnje doba.
6	Jako	Znatan neuspjeh u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Na primjer, bolesnik ne zna gdje se nalazi; brka datum za više od jedne godine; može imenovati samo jednu ili dvije osobe u svom sadašnjem životu.
7	Ekstremno	Bolesnik izgleda kompletno dezorijentiran u pogledu osoba, mjesta i vremena. Postoji velika konfuzija ili kompletno ignoriranje njegove lokacije, tekuće godine i čak većine poznatih osoba kao što su roditelji, supruga/suprug, prijatelji i terapeut.

G11. Oskudna pažnja. Nedostatak u fokusiranju budnosti, što se manifestira u oskudnoj koncentraciji, udaljavanjem od unutarnjih i vanjskih podražaja i poteškoćama u obuzdavanju, održavanju ili mijenjanjem pažnje na novi podražaj. Osnova za ocjenu: manifestacije tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.

3	Blago	Ograničena koncentracija koja se očituje u povremenoj rastresenosti ili kolebanju pažnje potkraj intervjua.
4	Umjereno	Konverzacija je pod utjecajem sklonosti da bude lako rastrojena, poteškoće u duljem održavanju koncentracije na danoj temi, ili problemi pri skretanju pažnje na nove teme.
5	Umjereno Jako	Konverzacija je ozbiljno sputana oskudnom koncentracijom, rastrojenošću i poteškoćama u pravovremenom mijenjanju pažnje.
6	Jako	Bolesnikova pažnja može biti privučena samo na nekoliko trenutaka ili s velikim trudom, radi znatnog ometanja od unutarnjih ili vanjskih podražaja.
7	Ekstremno	Pažnja je toliko isprekidana da je čak i kratka konverzacija nemoguća.

G12. Nedostatak rasuđivanja i uvida. Smanjenje svjesnosti ili razumijevanja vlastitog psihijatrijskog stanja i životne situacije. Evidentirano je u neuspjehu da se prepozna prošla ili sadašnja psihijatrijska bolest ili simptom, u negiranju potrebe za psihijatrijskom hospitalizacijom ili liječenjem, odlukama karakteriziranim slabim prosuđivanjem u nerealnom kratkoročnom i dugoročnom planiranju. Osnova za ocjenu: izražaj tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prepoznaje da ima psihijatrijsku bolest, ali jasno umanjuje njezinu ozbiljnost, indikacije za liječenjem, ili važnost u poduzimanju mjera da bi se izbjeglo vraćanje na staro stanje. Planiranje budućnosti može biti slabo razumljivo.
4	Umjereno	Bolesnik pokazuje samo neodređeno ili površno prepoznavanje bolesti. Mogu postojati fluktuacije u priznanju bolesti, ili snižena svjesnost o važnim simptomima koji su prisutni, kao što su sumanutosti, dezorganizacija mišljenja, sumnjičavost i socijalno povlačenje. Bolesnik može racionalizirati potrebu za liječenjem u smislu oslobađanja manjih simptoma kao što su anksioznost, napetost ili poteškoće sa spavanjem.
5	Umjereno Jako	Prepoznaje prošli, ali ne i sadašnji psihijatrijski poremećaj. Ako ga se izazove, bolesnik može priznati prisutnost nekih nepovezanih ili nebitnih simptoma koje nastoji objasniti netočnom interpretacijom ili sumanutim mišljenjem. Potreba za psihijatrijskim liječenjem također prolazi neprepoznom.
6	Jako	Bolesnik negira da ima bolest. Ne priznaje prisutnost bilo kakvih psihijatrijskih simptoma u prošlosti i sadašnjosti i prema tome negira potrebu za liječenjem i hospitalizacijom.

7	Ekstremno	Izrazito negiranje prošle i sadašnje psihijatrijske bolesti. Trenutnoj hospitalizaciji i liječenju dana je sumanuta interpretacija (kao kazna za nedjela, proganjanje od mučitelja, itd.) i stoga bolesnik može odbijati suradnju s terapeutima, lijekove ili ostale aspekte liječenja.
---	-----------	---

G13. Poremećaj volje. Poremećaj u voljnoj inicijativi, održavanju i kontroliranju vlastitih misli, ponašanju, pokretima i govoru. Osnova za ocjenu: sadržaj misli i ponašanje uočeno tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Postoje dokazi o neznatnoj neodlučnosti u konverzaciji i mišljenju, koji mogu poremetiti u manjoj mjeri verbalne i kognitivne procese.
4	Umjereno	Bolesnik je često ambivalentan i pokazuje jasne poteškoće u donošenju odluka. Konverzacija može biti obilježena promjenama u mišljenju, i kao rezultat toga, verbalno i kognitivno funkcioniranje su jasno narušeni.
5	Umjereno Jako	Poremećaj volje interferira s mišljenjem i ponašanjem. Bolesnik pokazuje jasno izraženu neodlučnost koja narušava inicijativu, kontinuitet socijalnih i motornih radnji, što isto tako može biti vidljivo u uspoređenju govora.
6	Jako	Poremećaj volje interferira s ispunjavanjem jednostavnih, automatskih motornih funkcija, kao što su oblačenje i dotjerivanje, i značajno utječe na govor.
7	Ekstremno	Gotovo potpun neuspjeh u upotrebi volje evidentan je u značajnoj inhibiciji kretanja i govora te rezultira nepokretnošću i/ili mutizmom.

G14. Slaba kontrola impulsa. Neuređena regulacija i kontrola akcija ili unutarnjih poriva, što rezultira iznenadnim, nemoduliranim, samovoljnim ili krivo usmjerenim pražnjenjem napetosti i emocija bez obzira na posljedice. Osnova za ocjenu: ponašanje tijekom intervjua i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Bolesnik je sklon bijesu i frustraciji kada se suoči sa stresom ili pri uskraćenju gratifikaciji, ali rijetko reagira na impuls.

4	Umjereno	Bolesnik postaje ljutit i verbalno zlostavlja na minimalnu provokaciju. Može povremeno prijetiti, postati destruktivan, ili imati jednu ili dvije epizode koje uključuju fizičku konfrontaciju ili manje svađe.
5	Umjereno Jako	Bolesnik pokazuje višekratne epizode impulzivnosti koje uključuju verbalno zlostavljanje, uništavanje imovine ili fizičke prijetnje. Postoje jedna ili dvije epizode koje uključuju ozbiljan napad za koje bolesnik zahtjeva izolaciju, fizičko ograničenje ili sedative.
6	Jako	Bolesnik je često impulzivno agresivan, prijeti, postavlja zahtjeve i postaje destruktivan bez neke jasne brige o posljedicama. Pokazuje napadno ponašanje i može isto tako biti seksualno uvredljiv i vjerojatno ponašanjem odgovara na imperativne halucinacije.
7	Ekstremno	Bolesnik pokazuje ubilačke napade, seksualnu prijetnju, ponavljajuću brutalnost ili autoagresivno ponašanje. Zahtjeva konstantni nadzor ili vanjsku fiksaciju zbog nemogućnosti da kontrolira opasne impulse.

G15. Zaokupljenost. Preokupiranost unutarnjim stvorenim mislima i osjećajima s autističnim iskustvima, gubitkom realne orijentacije i adaptivnog ponašanja. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje uočeno tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prekomjerno okretanje prema osobnim zahtjevima i problemima, tako da se konverzacija mijenja u smjeru egocentričnih tema i postoji smanjeni interes prema drugima.
4	Umjereno	Bolesnik povremeno ostavlja dojam samozaokupljenosti kao da fantazira, ili kao da je uključen u unutarnja iskustva koja u manjoj mjeri interferiraju s komunikacijom.
5	Umjereno Jako	Bolesnik često izgleda angažiran autističnim iskustvima što se pokazuje kroz ponašanje koje značajno utječe na socijalne i komunikacijske funkcije, kao što su prisutnost ukočenog pogleda, mrmljanje ili pričanje sa samim sobom, ili uključivanje u stereotipne motoričke obrasce.
6	Jako	Značajna preokupacija autističnim iskustvima koja ozbiljno ograničavaju koncentraciju, sposobnost za konverzaciju i orijentaciju u okolini. Bolesnik često može biti viđen kako se smijulji, smije, mrmlja, priča ili više sam na sebe.
7	Ekstremno	Značajna zaokupljenost autističnim iskustvima koja temeljno utječu na sva bitna područja ponašanja. Bolesnik na halucinacije može konstantno odgovarati verbalno ili ponašajno i pokazati sniženu svjesnost za druge ljude i za vanjski okoliš.

G16. Aktivno socijalno izbjegavanje. Smanjeno socijalno uključivanje udruženo s neosnovanim strahom, neprijateljstvom ili nepovjerenjem. Osnova za ocjenu: podaci o socijalnom funkcioniranju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Bolesnik izgleda nelagodno u prisutnosti drugih i preferira da vrijeme provodi sam, iako sudjeluje u socijalnim interakcijama kada ima potrebu.
4	Umjereno	Bolesnik bezvoljno slijedi sve ili većinu socijalnih aktivnosti, ali mora ga se nagovarati ili ih može prekinuti prijevremeno zbog anksioznosti, sumnjičavosti ili neprijateljstva.
5	Umjereno Jako	Bolesnik plačljivo ili ljutito izbjegava mnoge socijalne interakcije unatoč nagovaranjima drugih da se uključi. Sklon je provoditi vrijeme sam, nestrukturirano.
6	Jako	Bolesnik zbog straha, neprijateljstva ili nepovjerenja sudjeluje u samo nekoliko socijalnih aktivnosti. Kada mu se priče, bolesnik pokazuje silnu tendenciju da prekine interakcije i općenito izgleda da se izolira od drugih.
7	Ekstremno	Bolesnik ne može biti uključen u socijalne aktivnosti zbog jasno izraženog straha, neprijateljstva ili sumanutosti proganjanja. Izbjegava sve interakcije do te mjere da ostaje izoliran od drugih.

11. ŽIVOTOPIS

11. ŽIVOTOPIS

Senka Repovečki rođena 1977. godine u Zaboku. Osnovnu školu završila u Zaboku, srednju školu za medicinske sestre u Vrapču. Od 1995. godine radi u Klinici za psihijatriju Vrapče. Na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu 2007. godine završila za prvostupnicu sestrinstva, te 2012. godine završila Specijalistički diplomski studij Psihijatrijsko sestrinstva. 2015. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu završila Sveučilišni diplomski studij sestrinstva. 2017. godine upisuje poslijediplomski interdisciplinarni doktorski studij Molekularne bioznanosti, Sveučilište J.J. Strossmayer Osijek, Institut Ruđer Bošković, Zagreb. 2020. godine završava dvije psihoterapijske škole i postaje grupni terapeut i logoterapeut.

Nastavna aktivnost započinje 2011. godine kada je izabrana u suradničko zvanje asistenta kao naslovno zvanje na Katedri za zdravstvenu njegu pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu, iz područja psihijatrijske zdravstvene njege i gerijatrijske zdravstvene njege, te izabrana u suradničko zvanje asistenta kao naslovno zvanje na Katedri za zdravstvenu njegu na Sveučilištu Sjever u Varaždinu, iz područja psihijatrijske zdravstvene njege. Od 2014. godine mentor pripravnika na Klinici za psihijatriju Vrapče. 2016. godine izabrana u nastavno zvanje predavača kao naslovno zvanje u području biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti (sestrinstvo) pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu.

2007. godine završila tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije Nuspojave psihofarmaka, a 2009. godine Dobra klinička praksa i provođenje kliničkih ispitivanja, Medicinski fakultet u Zagrebu. Iz područja palijativne skrbi 2013. godine završila tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije „Osnove palijativne medicine“ i 2015. godine „ Psihološki aspekti u palijativnoj skrbi“, Medicinski fakultet u Zagreb.

Članica je Hrvatske udruge medicinskih sestara, Psihijatrijsko društvo i Društvo za hospicijsku i palijativnu zdravstvenu njegu, članica je i Hrvatske udruge za Alzheimerovu bolest. Dobitnica je nagrada: 2013. godine „Priznanje najuspješnijoj diplomantici specijalističkog diplomskog stručnog studija Psihijatrijsko sestrinstvo“; 2015. godine „Dekanova nagrada za postignut uspjeh u ak/god. 2014/2015, Medicinski fakultet u Zagrebu; te 2017. godine „Nagrada Darja Benussi za doprinos u razvoju sestrinske profesije u psihijatriji za 2016. godinu Psihijatrijsko društvo HUMS-a.